

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2000219697 A

(43) Date of publication of application: 08.08.2000

(51) Int. Cl. C07H 17/08

A61K 31/7048, A61K 31/7052, A61P 31/04, A61P 35/00, C12N 1/20,
C12P 19/60
/(C12N 1/20, C12R 1:465)

(21) Application number: 2000020405

(22) Date of filing: 28.01.2000

(30) Priority: 28.01.1999 US 99 117631

(71) Applicant: PFIZER PROD INC

(72) Inventor: THOMAS NOEL O'CONNELL
MORSE BROOK KNIGHT
HAMISH ALASTAIR IRVIN
MACARTHUR
DIRLAM JOHN P

(54) NEW AZALIDE AND ITS PRODUCTION

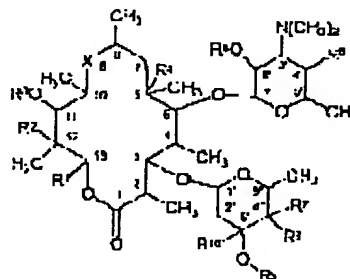
compound of the formula I.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

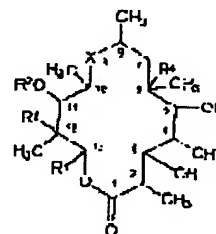
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new azalide useful for preventing and treating bacterial infectious diseases, protozoan infectious diseases and cancers in mammals, fishes and birds.

SOLUTION: A compound of formula I [X is CH₂N(Ra), C(O) (Ra is H, a 1-10C alkyl, a 2-10C alkenyl or the like) or the like; R1 is a 1-8C alkyl, an alkenyl, an alkoxyalkyl or the like; R2, R6 and R7 are each H or OH; R3 is H or C(O)NRcRd (Rc, Rd are each H, a 1-10C alkyl, a 2-20C alkenyl or the like); R4 is H, OH or O(1-10C alkyl); R5 is H, CH₃, a hydroxy-protecting group or the like; R8 is H, OH, a 1-10C alkyl, cyano or the like; and R9, R10 are each H or CH₃. For example, 3-O-plendrosyl-5-O-desosaminyl-azithromycin. The compound of formula I is obtained by bringing a compound of formula II into contact with the biological culture product of *Streptomyces antibioticus* ATCC 202189 under conditions suitable for producing the



I



II

(11)特許出願公開番号

特開2000-219697

(P2000-219697A)

(43)公開日 平成12年8月8日(2000.8.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 H 17/08		C 0 7 H 17/08	B A
A 6 1 K 31/7048 31/7052		A 6 1 K 31/7048 31/7052	
A 6 1 P 31/04		A 6 1 P 31/04	
審査請求 有 請求項の数54 O L (全 39 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000-20405(P2000-20405)	(71)出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(22)出願日	平成12年1月28日(2000.1.28)	(72)発明者	トーマス・ノエル・オコネル アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミ スティック, ウィリアムズ・ストリート 10
(31)優先権主張番号	60/117631	(72)発明者	ブルック・ナイト・モース アメリカ合衆国コネチカット州06415, コ ルチェスター, ウェスト・リッジ・ドライ ブ 18
(32)優先日	平成11年1月28日(1999.1.28)	(74)代理人	100089705 弁理士 社本 一夫 (外5名)
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

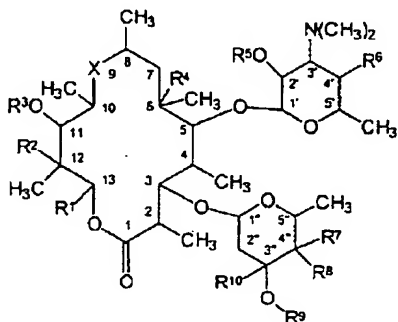
(54) 【発明の名称】 新規なアザリドとその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 新規なアザリドとその製造方法を提供すること。

【解決手段】 式1で示される化合物と、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物、式1の置換基の定義は明細書に記載する通りである。式1化合物はアザリド・アグリコンを生物学的培養物に接触させることによって得られる。

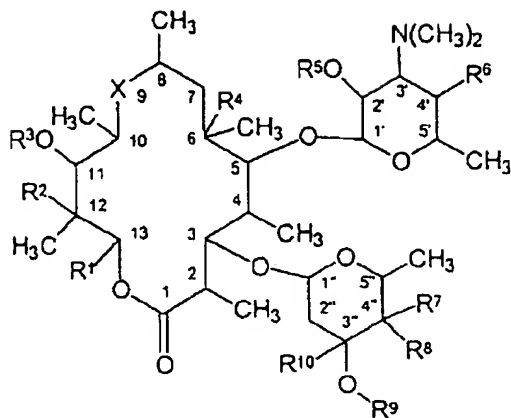
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1：

【化1】



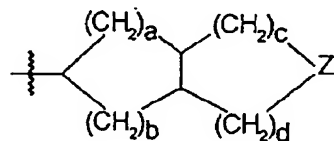
式 1

で示される化合物と、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物、上記式中、

Xは $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、前記X基の各々の最初のダッシュは式1化合物のC-10炭素に結合し、各基の最後のダッシュは式1化合物のC-8炭素に結合し、 R^a は H 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0-4の範囲の整数である]であり、 R^1 は直鎖若しくは α -分枝鎖 C_1-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル若しくはアルキルチオアルキル基(これらの基のいずれも1個以上のヒドロキシル基によって置換されることができる)； C_3-C_8 シクロアルキル若しくは C_5-C_8 シクロアルケニル基(これらの基のいずれもメチル若しくは1個以上のヒドロキシ若しくは1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる)；又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環[これは飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子若しくは式 SR^b の基によって置換されることができ、 R^b は C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、フェニル若しくは置換フェニル(この場合、置換基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ若しくはハロ原子又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環であり、3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環は飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる)である]であるか；又は R^1 はフェニル(これは C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4

アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチル及びシアノから選択された少なくとも1個の置換基によって置換されることができる)であるか、又はR¹は式:

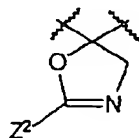
【化2】



〔式中、Z¹はO、S又は-CH₂-であり、a、b、c及びdはそれぞれ独立的に0～2の範囲の整数であり、かつa+b+c+dは5以下である〕で示される；R²はH又はOHであり；R³はH又は-C(O)NR^cR^dであり、R^cとR^dの各々は独立的にH、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、-(CH₂)_a(C₆-C₁₀アリール)又は-(CH₂)_a(5-10員ヘテロアリール)〔mは0～4の範囲の整数である〕であり、前記R^c基とR^d基の各々は、Hを除いて、1～3個のQ基によって置換されることができる、又はR^c基とR^d基とは一緒になって、4-7員飽和環若しくは5-10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、R^cとR^dとが結合しているNの他に、O、S及びNから選択された1若しくは2個のヘテロ原子を包含することができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を包含することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1～3個のQ基によって置換されることができる；又はR²とR³とは一緒にカーボネート環を形成する；R⁴はH、OH、O(C₁-C₁₀アルキル)であり；R⁵はH、CH₃、-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^eR^f又はヒドロキシ保護基であり、R^eとR^fとはそれぞれ独立的にH又はC₁-C₆アルキルであり；R⁶はH又はOHであり；R⁷はH又はOHであり；R⁸はH、OH、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₂₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、シアノ、-CH₂S(O)_nR^g〔nは0～2の範囲の整数である〕、-CH₂OR^g、-CH₂N(OR^h)R^g、-CH₂NR^gRⁱ、-(CH₂)_q(C₆-C₁₂アリール)又は-(CH₂)_q(5-10員ヘテロアリール)〔mは0～4の範囲の整数である〕であり、前記R^g基は1～3個のQ基によって置換されることができる；各R^sは独立的にH、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、-(CH₂)_qCR^{s(1)}}R^{s(2)}}(CH₂)_rNR^{s(3)}}R^{s(4)}}〔qとrは、両方ともが0ではないことを除いて、それぞれ独立的に0～3の範囲の整数である〕、-(CH₂)_q(C₆-C₁₀アリール)、又は-(CH₂)_q(5-10員ヘテロアリール)〔mは0～4の範囲の整数である〕であり、前記R^s基は、Hを除いて、1～3個のQ基によって置換されることができる；R^{s(1)}}、R

$R^{(2)}$ 、 $R^{(3)}$ 及び $R^{(4)}$ の各々は独立的に H 、 C_1-C_{10} アルキル、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(CH_2)_m$ ($5-10$ 員ヘテロアリール) であり、 m は $0-4$ の範囲の整数であり、前記 $R^{(1)}$ 、 $R^{(2)}$ 、 $R^{(3)}$ 及び $R^{(4)}$ 基は、 H を除いて、 $1-3$ 個の Q 基によって置換されることができる；又は $R^{(1)}$ と $R^{(3)}$ とは一緒になって、 $-(CH_2)_p$ を形成する、この場合、 p は、 1 若しくは 2 個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含む $4-7$ 員飽和環が形成されるように $0-3$ の範囲の整数である；又は $R^{(3)}$ と $R^{(4)}$ とは一緒になって、 $4-10$ 員単環若しくは多環の飽和環又は $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成する、この場合、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 $R^{(3)}$ と $R^{(4)}$ とが結合している窒素の他に、 O 、 S 及び N から選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は 1 若しくは 2 個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは $1-3$ 個の Q 基によって置換されることができる； R^1 は H 又は C_1-C_6 アルキルであり； R^2 は H 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル又は C_2-C_{10} アルキニルであり、前記 R^2 基はハロ、 OH 及び O (C_1-C_6 アルキル) から独立的に選択される $1-3$ 個の置換基によって置換されることができる；及び R^3 が $-CH_2N$ R^5 R^1 である場合には、 R^5 と R^1 とは一緒になって、 $4-10$ 員単環若しくは多環の飽和環又は $5-10$ 員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^5 と R^1 とが結合している窒素の他に、 O 、 S 及び N から選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は 1 若しくは 2 個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは $1-3$ 個の Q 基によって置換されることができる；又は R^7 と R^8 とは一緒になって、以下に示すようなオキサゾリル環：

【化3】



〔式中、 Z^2 は $-SR^5$ 、 $-(CH_2)_n$ C (O) R^5 (R^5 は上記で定義した通りであり、 n は 0 若しくは 1 である)、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(CH_2)_m$ ($5-10$ 員ヘテロアリール) であり、 m は $0-4$ の範囲の整数であり、前記 Z^2 基は $1-3$ 個の Q 基によって置換されることができる〕を形成する；各 Q はハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-OC(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、

C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 及び $-(CH_2)_m$ ($5-10$ 員ヘテロアリール) [m は $0-4$ の範囲の整数であり、前記アリールとヘテロアリール置換基はハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択される 1 個若しくは 2 個の基によって置換されることができる] から独立的に選択される；各 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は H 、 OH 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 及び $-(CH_2)_m$ ($5-10$ 員ヘテロアリール) (m は $0-4$ の範囲の整数である) から独立的に選択される； R^9 は H 又は CH_3 であり； R^{10} は H 又は CH_3 である。

【請求項2】 X が $-CH_2N$ (R^a) $-$ 、又は $-N$ (R^a) CH_2- [R^a は請求項1で定義した通りである] であり、 R^6 が H であり、 R^{10} が CH_3 であるときに、 R^9 は CH_3 ではない、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 X が $-C(O)-$ であり、 R^4 が OH 又は OCH_3 であり、 R^6 が H であり、 R^{10} が CH_3 であるときに、 R^9 は CH_3 ではない、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 X が $-CH_2N$ (R^a) $-$ 、又は $-N$ (R^a) CH_2- であり、 R^a は請求項1で定義した通りである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R^a が H である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチルチオエチル又は3-フリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R^2 が OH である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R^3 が H である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R^4 が H 、 OH 又は OCH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R^5 が H 又は CH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 R^6 が H である、請求項1記載の化合物。

【請求項12】 R^7 が H である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】 R^8 が H 又は OH である、請求項1記載の化合物。

【請求項14】 R^9 が H 又は CH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】 R^{10} が H である、請求項1記載の化合物。

【請求項16】 R^2 がHであり、 R^7 がHであり、 R^8 がOHであり、 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、sec-ブチル、メチルチオエチル又は3-フリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項17】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^j$ 又は $-CH_2SR^k$ であり、 R^i と R^j とが請求項1で定義した通りである、請求項1記載の化合物。

【請求項18】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^j$ 又は $-CH_2SR^k$ であり、 R^i と R^j とがそれぞれH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、H以外の R^i 基と R^j 基がヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができる、請求項1記載の化合物。

【請求項19】 R^i がHであるか又は、 R^i も独立的に選択される下記群：メチル、エチル、アリル、n-ブチル、イソブチル、2-メトキシエチル、シクロペンチル、シクロブチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、n-プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-プロピニル、sec-ブチル、tert-ブチル及びn-ヘキシルから選択される、請求項18記載の化合物。

【請求項20】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NHR^m$ であり、 R^m が $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)であり、mが0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

【請求項21】 R^8 がフェニル又はベンジルである、請求項20記載の化合物。

【請求項22】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^j$ であり、 R^i と R^j とが一緒になって、飽和環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項23】 R^i と R^j とが一緒になって、ビペリジノ、トリメチレンイミノ、又はモルホリノ環を形成する、請求項22記載の化合物。

【請求項24】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^j$ であり、 R^i と R^j とが一緒になって、1又は2個の C_1-C_6 アルキル基によって置換されることができるヘテロアリール環を形成する、請求項23記載の化合物。

【請求項25】 R^i と R^j とが一緒になって、ピロリジノ、トリアゾリル又はイミダゾリル環を形成し、前記ヘテロアリール基が1又は2個のメチル基によって置換されることができる、請求項24記載の化合物。

【請求項26】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2SR^k$ であ

り、 R^k が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^k 基がヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができる、請求項1記載の化合物。

【請求項27】 R^8 がメチル、エチル又は2-ヒドロキシエチルである、請求項26記載の化合物。

【請求項28】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^8 基がヒドロキシ、 $-C(O)Q^1$ 、 $-NQ^2Q^3$ [Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は請求項1で定義した通りである]、ハロ、シアノ、アジド、5-10員ヘテロアリール及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができる、請求項1記載の化合物。

【請求項29】 R^8 がメチル、アリル、ビニル、エチニル、1-メチル-2-プロペニル、3-メトキシ-1-プロピニル、3-ジメチルアミノ-1-プロピニル、2-ビリジルエチニル、1-プロピニル、3-ヒドロキシ-1-プロピニル、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、3-ヒドロキシプロピル、3-メトキシ-1-プロペニル、3-メトキシプロピル、1-プロピニル、n-ブチル、エチル、プロピル、2-ヒドロキシエチル、ホルミルメチル、6-シアノ-1-ペンチニル、3-ジメチルアミノ-1-プロペニル、又は3-ジメチルアミノプロピルである、請求項28記載の化合物。

【請求項30】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、mが0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

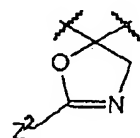
【請求項31】 R^8 が2-チエニル、2-ビリジル、1-メチル-2-イミダゾリル、2-フリル、又は1-メチル-2-ピロリルである、請求項30記載の化合物。

【請求項32】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ (5-10員アリール)であり、mが0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

【請求項33】 R^8 がフェニルである、請求項32記載の化合物。

【請求項34】 R^7 と R^8 とが一緒になって、下記に示すようなオキサゾリル環：

【化4】

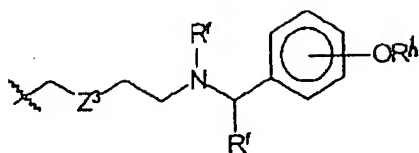


【式中、 Z^2 は請求項1で定義した通りである】を形成

する、請求項1記載の化合物。

【請求項35】 R^8 が式：

【化5】



【式中、 R^f は請求項1で定義した通りであり、 Z^3 はO、S又は $-N(R^i)-$ (R^i は請求項1で定義した通りである)であり、 $-OR^h$ 基 (R^h は請求項1で定義した通りである)はフェニル基の任意の利用可能な炭素に結合可能である】で示される、請求項1記載の化合物。

【請求項36】 X が $-N(H)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^9 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n -ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は $-CH_2$ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項37】 X が $-N(CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^9 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n -ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は $-CH_2$ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項38】 X が $-N(CH_2CH_3)CH_2-$ であ

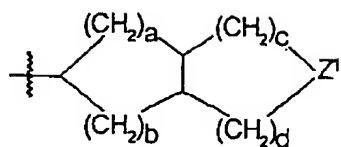
り、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^9 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n -ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は $-CH_2$ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項39】 X が $-N(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^9 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n -ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は $-CH_2$ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項40】 X が $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^9 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n -ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-

Xは $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、前記X基の各々の最初のダッシュは式1化合物のC-10炭素に結合し、各基の最後のダッシュは式1化合物のC-8炭素に結合し、 R^a はH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [mは0~4の範囲の整数である] であり、; R^1 は直鎖若しくは α -分枝鎖 C_1-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコシアルキル若しくはアルキルチオアルキル基 (これらの基のいずれも1個以上のヒドロキシル基によって置換されることができる); C_3-C_8 シクロアルキル若しくは C_5-C_8 シクロアルケニル基 (これらの基のいずれもメチル若しくは1個以上のヒドロキシ若しくは1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる); 又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環 [これは飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子若しくは式 SR^b の基によって置換されることができ、 R^b は C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、フェニル若しくは置換フェニル (この場合、置換基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ若しくはハロ原子又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環であり、3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環は飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる) である] であるか; 又は R^1 はフェニル (これは C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチル及びシアノから選択された少なくとも1個の置換基によって置換されることができる) であるか、又は R^1 は式:

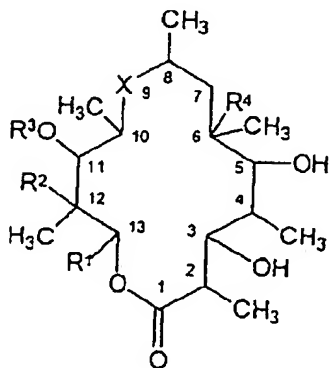
【化7】



〔式中、 Z^1 はO、S又は $-\text{CH}_2-$ であり、 a 、 b 、 c 及び d はそれぞれ独立的に0～2の範囲の整数であり、かつ $a+b+c+d$ は5以下である〕で示される； R^2 はH又はOHであり； R^3 は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^d$ であり、 R^e と R^d の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール)又は $-(\text{CH}_2)_m(5-10$ 員ヘテロアリール)〔 m は0～4の範囲の整数である〕であり、前記 R^e 基と R^d 基の各々は、Hを除いて、1～3個のQ基によって置換されることができる、又は R^e 基と R^d 基とは一緒になって、4～7員飽和環若しくは5～10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^e と R^d とが結合しているNの他に、O、S及びNから選択された1若しくは2個のヘテロ原子を包含することができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を包含することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1～3個のQ基によって置換されることができる；又は R^2 と R^3 とは一緒にカーボネート環を形成する； R^4 はH、OH、O(C_1-C_{10} アルキル)であり； R^5 はH、 CH_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 又はヒドロキシ保護基であり、 R^e と R^f とはそれぞれ独立的にH又は C_1-C_6 アルキルであり； R^6 はH又はOHであり； R^7 はH又は CH_3 であり； R^{10} はH又は CH_3 である〕で示される化合物、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物の製造方法であって、

式3：

【化8】



式3

〔式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記で定義した通りである〕で示される化合物を式2化合物を形成するた

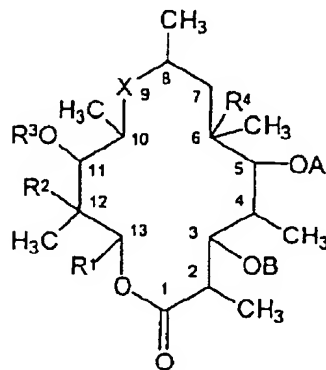
めに適した条件下で生物学的培養物と接触させることを含む前記方法。

【請求項51】 X が $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CH}_2-$ であり、 R^a は請求項50で定義した通りである、請求項50記載の方法。

【請求項52】 生物学的培養物を、*Streptomyces antibioticus* ATCC202189、*Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199、又は少なくとも1つのeryCIV若しくはeryBIII突然変異、若しくは少なくとも1つのeryCIV突然変異と少なくとも1つのeryBIII突然変異との混合物を含む*Saccharopolyspora erythraea*菌株のブロック変異株の生物学的培養物であるように選択する工程をさらに含む、請求項50記載の方法。

【請求項53】 式4：

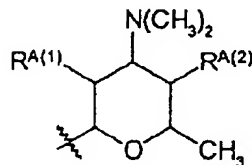
【化9】



式4

〔式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は請求項50で定義した通りであり； A は式：

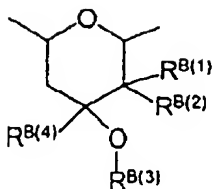
【化10】



〔式中、 $\text{R}^A(1)$ と $\text{R}^A(2)$ は独立的にH、OH、 C_1-C_6 アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、カルバメート、又はこれらの誘導体である〕で示され； B は糖である〕で示される化合物から式3化合物を製造することをさらに含む、請求項50記載の方法。

【請求項54】 B が式：

【化11】



[式中、 $R^{B(1)}$ と $R^{B(2)}$ の各々は独立的にH、OH、 C_1-C_6 アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、アミン、又はこれらの誘導体であり、 $R^{B(3)}$ と $R^{B(4)}$ の各々は独立的にH又は CH_3 である]で示される糖である、請求項5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、抗癌剤、抗菌剤として有用である、新規なアザリド(azalide)及びマクロライドと、それらの製造方法とに関する。

【0002】

【従来の技術】マクロライド抗生物質は、哺乳動物、魚類及び鳥類における広範囲の細菌感染症と原生動物感染症との治療に有用である。これらの抗生物質はエリスロマイシンA誘導体を包含し、これらの誘導体の一部は、エリスロマイシン生物発生の天然生成中間体を *Streptomyces antibioticus* ATCC 31771 の発酵培地に加えることによって形成されている (Spagnoli, R. 等, *J. Antibiotics*, 34 (4) : 365~375 (1983) ; 米国特許第4, 439, 426号参照)。得られるオレアンドロース誘導体は酸性条件下ではエリスロマイシンAよりも安定である。

【0003】エリスロマイシンAの他の誘導体は、例えば、その合成が米国特許第4,474,768号と第4,517,359号とによって述べられているアジスロマイシンのようなアザリドを包含する。アザリド・アグリコンは窒素原子を含有しており、構造的に、形態的に及び電子的に天然生成マクロライド・アグリコンとは全く異なる。本発明の以前には、生物学的培養物はこの非天然アザリド・アグリコンをグリコシル化しないと考えられていた。

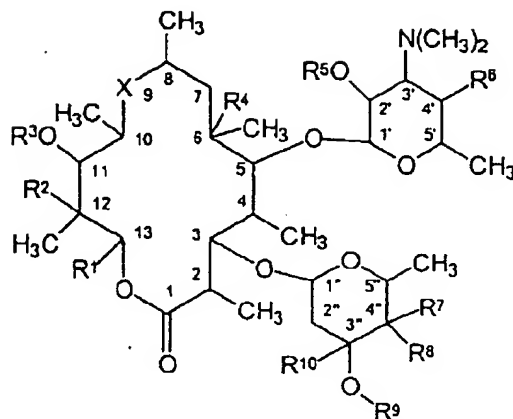
【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、非天然アザリド・アグリコンを生物学的培養物によりグリコシル化することによって、新規なアザリドを提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は式1：

【化12】



式 1

で示される化合物と、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物に関する、

【0006】上記式中、Xは $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、前記X基の各々の最初のダッシュは式1化合物のC-10炭素に結合し、各基の最後のダッシュは式1化合物のC-8炭素に結合し、 R^a は H 、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール)又は $-(\text{CH}_2)_n(5-10$ 員ヘテロアリール)〔 m は0~4の範囲の整数である〕であり、;

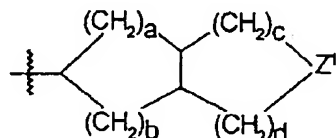
【0007】 R^1 は直鎖若しくは α -分枝鎖 C_1-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル若しくはアルキルチオアルキル基（これらの基のいずれも1個以上のヒドロキシル基によって置換されることができる）； C_3-C_8 シクロアルキル若しくは C_5-C_8 シクロアルケニル基（これらの基のいずれもメチル若しくは1個以上のヒドロキシ若しくは1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって任意に置換されることができる）；又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環〔これは飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子若しくは式 SR^b の基によって置換されることができる、 R^b は C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、フェニル若しくは置換フェニル（この場合、置換基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ若しくはハロ原子又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環であり、3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環は飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる）である〕であるか；又は

【0008】R¹はフェニル（これはC₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチル及

びシアノから選択された少なくとも1個の置換基によって置換されることができる)であるか、又は

【0009】 R^1 は式:

【化13】



[式中、 Z^1 はO、S又は $-CH_2-$ であり、a、b、c及びdはそれぞれ独立的に0~2の範囲の整数であり、かつ $a+b+c+d$ は5以下である]で示される;

【0010】 R^2 はH又はOHであり; R^3 はH又は $-C(O)NR^cR^d$ であり、 R^c と R^d の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)又は $-(CH_2)_m(5-10員ヘテロアリール)$ [m は0~4の範囲の整数である]であり、前記 R^c 基と R^d 基の各々は、Hを除いて、1~3個のQ基によって置換されることができる、又は R^c 基と R^d 基とは一緒になって、4~7員飽和環若しくは5~10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^c と R^d とが結合しているNの他に、O、S及びNから選択された1若しくは2個のヘテロ原子を包含することができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を包含することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1~3個のQ基によって置換されることができる;又は

【0011】 R^2 と R^3 とは一緒にカーボネート環を形成する; R^4 はH、OH、O(C_1-C_{10} アルキル)であり; R^5 はH、 CH_3 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 又はヒドロキシ保護基であり、 R^e と R^f とはそれぞれ独立的にH又は C_1-C_6 アルキルであり;

【0012】 R^6 はH又はOHであり; R^7 はH又はOHであり; R^8 はH、OH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、シアノ、 $-CH_2S(O)_nR^8$ [n は0~2の範囲の整数である]、 $-CH_2OR^8$ 、 $-CH_2N(OR^h)R^8$ 、 $-CH_2NR^8R^i$ 、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{12}$ アリール)又は $-(CH_2)_m(5-10員ヘテロアリール)$ [m は0~4の範囲の整数である]であり、前記 R^8 基は1~3個のQ基によって置換されることができる;

【0013】各 R^8 は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_qCR^8(1)R^8(2)(CH_2)_rNR^8(3)R^8(4)$ [q と r は、両方とも0ではないことを除いて、それぞれ独立的に0~3の範囲の整数である]、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)、又は $-(CH_2)_m(5-10員ヘテロアリール)$ [m は0~4の範囲の整数である]であ

り、前記 R^8 基は、Hを除いて、1~3個のQ基によって置換されることができる;

【0014】 $R^8(1)$ 、 $R^8(2)$ 、 $R^8(3)$ 及び $R^8(4)$ の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)又は $-(CH_2)_m(5-10員ヘテロアリール)$ であり、 m は0~4の範囲の整数であり、前記 $R^8(1)$ 、 $R^8(2)$ 、 $R^8(3)$ 及び $R^8(4)$ 基は、Hを除いて、1~3個のQ基によって置換されることができる;又は

【0015】 $R^8(1)$ と $R^8(3)$ とは一緒になって、 $-(CH_2)_p-$ を形成する、この場合、 p は、1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含む4~7員飽和環が形成されるように0~3の範囲の整数である;又は

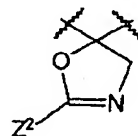
【0016】 $R^8(3)$ と $R^8(4)$ とは一緒になって、4~10員単環若しくは多環の飽和環又は5~10員ヘテロアリール環を形成する、この場合、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 $R^8(3)$ と $R^8(4)$ とが結合している窒素の他に、O、S及びNから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1~3個のQ基によって置換されることができる;

【0017】 R^h はH又は C_1-C_6 アルキルであり; R^i はH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル又は C_2-C_{10} アルキニルであり、前記 R^i 基はハロ、OH及びO(C_1-C_6 アルキル)から独立的に選択される1~3個の置換基によって置換されることができる;及び

【0018】 R^8 が $-CH_2NR^8R^i$ である場合には、 R^8 と R^i とは一緒になって、4~10員単環若しくは多環の飽和環又は5~10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^8 と R^i とが結合している窒素の他に、O、S及びNから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1~3個のQ基によって置換されることができる;又は

【0019】 R^7 と R^8 とは一緒になって、以下に示すようなオキサゾリル環:

【化14】



[式中、 Z^2 は $-SR^8$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^8$ (R^8 は上記で定義した通りであり、 n は0若しくは1である)、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)

ル)又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、 m は0~4の範囲の整数であり、前記 Z^2 基は1~3個の Q 基によって置換されることができる]を形成する;

【0020】各 Q はハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-OC(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)及び $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0~4の範囲の整数であり、前記アリールとヘテロアリール置換基はハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択される1個若しくは2個の基によって置換されることができる]から独立的に選択される;

【0021】各 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 はH、OH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)及び $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) (m は0~4の範囲の整数である)から独立的に選択される; R^9 はH又は CH_3 であり; R^{10} はH又は CH_3 である。

【0022】式1の好ましい化合物では、 X が $-CH_2N(R^a)-$ 又は $-N(R^a)CH_2-$ であり、 R^6 がHである場合に、 R^9 は CH_3 でなく、 R^{10} は CH_3 である。式1の他の好ましい化合物では、 X が $-C(O)-$ であり、 R^4 がOH又は OCH_3 であり、 R^6 がHである場合に、 R^9 は CH_3 ではなく、 R^{10} は CH_3 である。

【0023】式1の好ましい化合物は、 X が $-CH_2N(R^a)-$ 又は $-N(R^a)CH_2-$ である化合物を包含する。式1の好ましい化合物は、 R^a がH又は CH_3 である化合物を包含する。式1の好ましい化合物は、 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチルチオエチル又は3-フリルである化合物を包含する。

【0024】式1の好ましい化合物は、 R^2 がOHである化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^3 がHである化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^4 がH、OH又は OCH_3 である化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^5 がH又は CH_3 である化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^6 がHである化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^7 がHである化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^8 がH又はOHである化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^9 がH又は CH_3 である化合物をも包含する。式1の好ましい化合物は、 R^{10} がHである化合物をも包含する。

【0025】式1のより好ましい化合物は、 R^2 がHであり、 R^7 がHであり、 R^8 がOHであり、 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、*sec*-ブチル、メチルチオエチル又は3-フリルである化合物を包含する。式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ 又は $-CH_2SR^s$ である化合物をさらに包含する。

【0026】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ 又は $-CH_2SR^s$ であり、 R^i と R^s とがH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルからそれぞれ選択され、前記 R^i と R^s 基とが、Hを除いて、ヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択される1又は2個の置換基によって置換されることができる化合物をも包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^i がHであるか又は、 R^s も独立的に選択される下記群: メチル、エチル、アリル、*n*-ブチル、イソブチル、2-メトキシエチル、シクロペンチル、シクロブチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-プロピニル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル及び*n*-ヘキシルから選択される化合物を包含する。

【0027】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NHR^s$ であり、 R^s が $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)であり、 m が0~4の範囲の整数である化合物をさらに包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^s がフェニル又はベンジルである化合物を包含する。

【0028】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ であり、 R^i と R^s とが一緒になって、飽和環を形成する化合物を包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^i と R^s とが一緒になって、ピペリジノ、トリメチレンイミノ又はモルホリノ環を形成する化合物を包含する。

【0029】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ であり、 R^i と R^s とが一緒になって、1又は2個の C_1-C_6 アルキル基によって置換されることができるヘテロアリール環を形成する化合物を包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^i と R^s とが一緒になって、ピロリジノ、トリアゾリル又はイミダゾリル環を形成し、前記ヘテロアリール基が1又は2個のメチル基によって置換されることができる化合物を包含する。

【0030】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒド

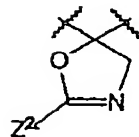
ロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2SR^6$ であり、 R^6 が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^6 基がヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができる化合物をも包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^6 がメチル、エチル又は2-ヒドロキシエチルである、化合物を包含する。

【0031】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^8 基がヒドロキシ、 $-C(O)Q^1$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ハロ、シアノ、アジド、5-10員ヘテロアリール及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができる化合物をさらに包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^8 がメチル、アリル、ビニル、エチニル、1-メチル-2-プロペニル、3-メトキシ-1-プロピニル、3-ジメチルアミノ-1-プロピニル、2-ピリジルエチニル、1-プロピニル、3-ヒドロキシ-1-プロピニル、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、3-ヒドロキシプロピル、3-メトキシ-1-プロペニル、3-メトキシプロピル、1-プロピニル、n-ブチル、エチル、プロピル、2-ヒドロキシエチル、ホルミルメチル、6-シアノ-1-ペンチニル、3-ジメチルアミノ-1-プロペニル、又は3-ジメチルアミノプロピルである化合物を包含する。

【0032】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、mが0~4の範囲の整数である化合物をさらに包含する。前記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^8 が2-チエニル、2-ピリジル、1-メチル-2-イミダゾリル、2-フリル、又は1-メチル-2-ピロリルである化合物を包含する。

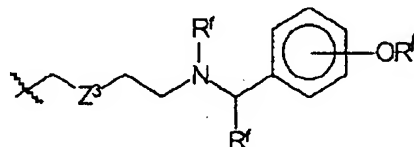
【0033】式1のより好ましい化合物は、 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ (5-10員アリール)であり、mが0~4の範囲の整数である化合物をも包含する。上記一般構造を有する特に好ましい化合物は、 R^8 がフェニルである化合物を包含する。

【0034】式1のより好ましい化合物は、 R^7 と R^8 とが一緒になって、下記に示すようなオキサゾリル環：【化15】



【式中、 Z^2 は上記で定義した通りである】を形成する化合物をも包含する。

【0035】式1のより好ましい化合物は、 R^8 が式：【化16】



【式中、 Z^3 はO、S又は $-N(R^i)-$ であり、 $-OR^h$ 基はフェニル基の任意の利用可能な炭素に結合可能である】で示される化合物をも包含する。

【0036】式1の最も好ましい化合物は下記化合物を包含する： $X=-N(H)CH_2-$ 、 R^1 が $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n-ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は $-CH_2$ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である化合物；

【0037】 $X=-N(CH_3)CH_2-$ 、 R^1 が $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ (n-ブチルアミノ)、 $-CH_2$ (プロピルアミノ)、 $-CH_2$ (メトキシエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ジメチルアミノ)、 $-CH_2$ (シクロプロピルアミノ)、 $-CH_2$ (アリルアミノ)、 $-CH_2$ (イミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、 $-CH_2$ (メルカプト)、 $-CH_2$ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-プロピニルアミノ)、 $-CH_2$ (ジアリルアミノ)、 $-CH_2$ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、 $-CH_2$ (2-メチルイ

ミダゾール-1-イル)、又は-CH₂(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である化合物;

【0038】X=-N(CH₂CH₃)CH₂-, R¹が-CH₂CH₃であり、R²がOHであり、R³がHであり、R⁴がOHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、R⁷がOHであり、R⁸がHであり、R⁹がHであり、R¹⁰がHであり、R⁸がH、-CH₂(n-ブチルアミノ)、-CH₂(プロピルアミノ)、-CH₂(メトキシエチルアミノ)、-CH₂(ジメチルアミノ)、-CH₂(シクロプロピルアミノ)、-CH₂(アリルアミノ)、-CH₂(イミダゾール-1-イル)、-CH₂(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、-CH₂(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、-CH₂(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、-CH₂(メルカプト)、-CH₂(4-メチルイミダゾール-1-イル)、-CH₂(2-プロピニルアミノ)、-CH₂(ジアリルアミノ)、-CH₂(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、-CH₂(2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は-CH₂(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である化合物;

【0039】X=-N(CH₂CH₂CH₃)CH₂-, R¹が-CH₂CH₃であり、R²がOHであり、R³がHであり、R⁴がOHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、R⁷がOHであり、R⁸がHであり、R⁹がHであり、R¹⁰がHであり、R⁸がH、-CH₂(n-ブチルアミノ)、-CH₂(プロピルアミノ)、-CH₂(メトキシエチルアミノ)、-CH₂(ジメチルアミノ)、-CH₂(シクロプロピルアミノ)、-CH₂(アリルアミノ)、-CH₂(イミダゾール-1-イル)、-CH₂(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、-CH₂(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、-CH₂(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、-CH₂(メルカプト)、-CH₂(4-メチルイミダゾール-1-イル)、-CH₂(2-プロピニルアミノ)、-CH₂(ジアリルアミノ)、-CH₂(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、-CH₂(2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は-CH₂(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である化合物;

及び
【0040】X=-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)CH₂-, R¹が-CH₂CH₃であり、R²がOHであり、R³がHであり、R⁴がOHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、R⁷がOHであり、R⁸がHであり、R⁹がHであり、R¹⁰がHであり、R⁸がH、-CH₂(n-ブチルアミノ)、-CH₂(プロピルアミノ)、-CH₂(メトキシエチルアミノ)、-CH₂(ジメチルアミノ)、-CH₂(シクロプロピルアミノ)、-CH₂(アリルアミノ)、-CH₂(イミダゾール-1-イル)、-CH₂(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、-CH₂(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、-CH₂(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、-CH₂(メルカプト)、-CH₂(4-メチルイミダゾール-1-イル)、-CH₂(2-

-プロピニルアミノ)、-CH₂(ジアリルアミノ)、-CH₂(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、-CH₂(2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は-CH₂(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である化合物。

【0041】本発明はまた、式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量と、製薬的に受容されるキャリアーとを含む薬剤組成物にも関する。これらの薬剤組成物は、哺乳動物、魚類又は鳥類における癌、細菌又は原生動物感染症の治療に適する。

【0042】本発明はさらに、哺乳動物、魚類又は鳥類における細菌又は原生動物感染症の治療、緩和又は予防方法であって、式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む前記方法に関する。

【0043】本発明はまた、哺乳動物、魚類又は鳥類における癌の治療、緩和又は予防方法であって、式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物の治療有効量を投与することを含む前記方法にさらに関する。

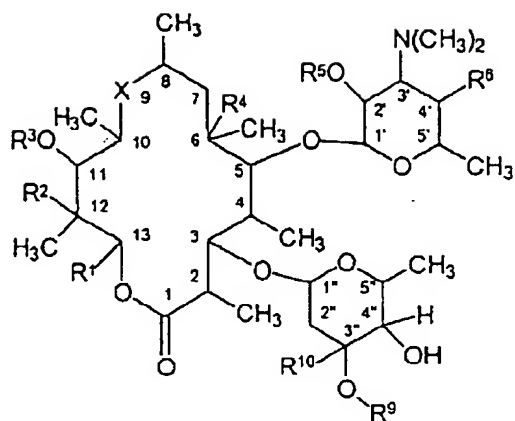
【0044】本発明はまた、少なくとも1つの糖を有するアザリド化合物の製造方法であって、少なくとも1つの糖を有するアザリドの形成に適した条件下で、アザリド・アグリコンを生物学的培養物と接触させる工程と、該生物学的培養物から、少なくとも1つの糖を有するアザリドを単離する工程とを含む前記方法にも関する。

【0045】少なくとも1つの糖がオレアンドロース又はオレアンドロース誘導体であることが好ましい。少なくとも1つの糖がクラジノース又はクラジノース誘導体であることも好ましい。少なくとも1つの糖がミカミノース又はミカミノース誘導体であることも好ましい。少なくとも1つの糖がデソサミン又はデソサミン誘導体であることも好ましい。

【0046】生物学的培養物が *Streptomyces antibioticus* ATCC20218、*Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199、又は少なくとも1つの *eryCIV* 若しくは *eryBIII* 突然変異、若しくは少なくとも1つの *eryCIV* 突然変異と少なくとも1つの *eryBIII* 突然変異との混合物を含む *Saccharopolyspora erythraea* 菌株のブロック変異体の生物学的培養物であることも好ましい。

【0047】本発明の1実施態様は、式2:

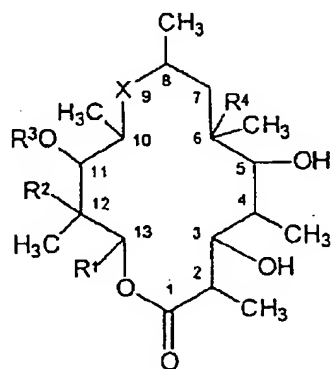
【化17】



式 2

〔式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹及びR¹⁰は上記で定義した通りである〕で示される化合物の製造方法であって、式3：

【化18】



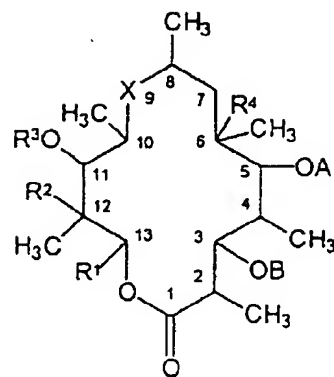
式 3

〔式中、X、R¹、R²、R³及びR⁴は上記で定義した通りである〕で示される化合物を式2化合物を形成するために適した条件下で生物学的培養物と接触させることを含む前記方法である。

【0048】Xが-CH₂N(R^a)-又は-N(R^a)-CH₂-であることが好ましい。生物学的培養物が *Streptomyces antibioticus* ATCC202189、*Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199、又は少なくとも1つのeryCIV若しくはeryBIII突然変異、若しくは少なくとも1つのeryCIV突然変異と少なくとも1つのeryBIII突然変異との混合物を含む *Saccharopolyspora erythraea* 菌株のブロック変異体の生物学的培養物であることも好ましい。

【0049】式3化合物は、式4：

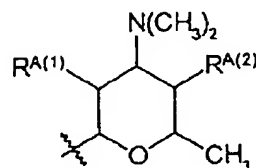
【化19】



式 4

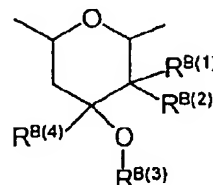
〔式中、X、R¹、R²、R³及びR⁴は上記で定義した通りであり；Aは式：

【化20】



〔式中、R^{A(1)}とR^{A(2)}は独立的にH、OH、C₁-C₆アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、カルバメート、又はこれらの誘導体である〕で示され；Bは糖である〕で示される化合物から製造することができる。好ましくは、Bは式：

【化21】



〔式中、R^{B(1)}とR^{B(2)}の各々は独立的にH、OH、C₁-C₆アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、アミン、又はこれらの誘導体であり、R^{B(3)}とR^{B(4)}の各々は独立的にH又はCH₃である〕で示される糖である。

【0050】定義

本明細書で用いる“治療”なる用語は、他に指定しない限り、本発明の方法で提供される、癌又は細菌感染症又は原生動物感染症の治療又は予防を包含する。

【0051】本明細書で用いる“細菌感染症（単数又は複数種類）”及び“原生動物感染症（単数又は複数種類）”なる用語は、例えば本発明の化合物のような抗生物質を投与することによって治療又は予防されることができる、哺乳動物、魚類及び鳥類において生ずる細菌感染症及び原生動物感染症と、細菌感染症及び原生動物感染症に関連した障害とを包含する。このような細菌感染

症及び原生動物感染症と、このような感染症に関連した障害とは、下記: *Staphylococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Staphylococcus aureus*又は*Peptostreptococcus*種による感染に関連した肺炎、中耳炎、静脈洞炎、気管支炎、扁桃炎、乳様突起炎; *Streptococcus pyogenes*、C群とD群のレンサ球菌、*Clostridium diphtheriae*又は*Actinobacillus haemolyticus*による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱及び糸球体腎炎; *Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連した気道感染症; *Staphylococcus aureus*、コアグラ―ゼ陽性ブドウ球菌 (即ち、*S. epidermis*、*S. hemolyticus*等)、*Staphylococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、レンサ球菌C〜F群 (微小コロニーレンサ球菌)、ビリダンス群レンサ球菌、*Corynebacterium minutissimum*、*Clostridium*種又は*Bartonella henselae*による感染に関連した、合併症のない皮膚及び軟組織感染症、膿瘍、骨髓炎並びに産褥熱; *Staphylococcus saprophyticus*又は*Enterococcus*種による感染に関連した、合併症のない急性尿路感染症; *Chlamydia trachomatis*、*Haemophilus ducreyi*、*Treponema pallidum*、*Ureaplasma urealyticum*又は*Neisseria gonorrhoea*による感染に関連した尿道炎と子宮頸管炎、並びに性行為感染症; *S. aureus* (食中毒とトキシックショック症候群) 又はA、B及びC群レンサ球菌による感染に関連したトキシン疾患; *Helicobacter pylori*による感染に関連した潰瘍; *Borrelia recurrentis*による感染に関連した全身性発熱性症候群; *Borrelia burgdorferi*による感染に関連したLyme病; *Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*又は*Listeria*種による感染に関連した結膜炎、角膜炎及び涙管炎; *Mycobacterium avium*又は*Mycobacterium intracellulare*による感染に関連した播種性トリ型結核菌複合病 (*Mycobacter*

ium avium complex) (MAC); *Campylobacter jejuni*による感染に関連した胃腸炎; *Cryptosporidium*種による感染に関連した腸管原生動物; ビリダンス群レンサ球菌による感染に関連した歯牙発生感染症; *Bordetella pertussis*による感染に関連した固執性せき; *Clostridium perfringens*又は*Bacteroides*種による感染に関連したガス壊疽; 及び*Helicobacter pylori*又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連したアテローム硬化症を包含する。動物における治療又は予防することができる、このような細菌感染症及び原生動物感染症と、このような感染症に関連した障害とは、下記: *P. haem.*、*P. multocida*、*Mycoplasma bovis*又は*Bordetella*種による感染に関連したウシ呼吸疾患; *E. coli*又は原生動物 (即ち、コクシジウム、クリプトスポリジウム等) による感染に関連した雄ウシ (cow) 腸疾患; *Staph. aureus*、*Strep. uberis*、*Strep. agalactiae*、*Strep. dysgalactiae*、*Strep. dysgalactiae*、*Klebsiella*種、*Corynebacterium*又は*Enterococcus*種による感染に関連した乳牛の乳腺炎; *A. pleuro*、*P. multocida*又は*Mycoplasma*種による感染に関連したブタ呼吸疾患; *E. coli*、*Lawsonia intracellularis*、*Salmonella*、又は*Serpulina hyodysenteriae*による感染に関連したブタ腸疾患; *Fusobacterium*種による感染に関連した雄ウシ腐蹄; *E. coli*による感染に関連した雄ウシ子宮炎; *Fusobacterium necrophorum*又は*Bacteroides nodosus*による感染に関連した雄ウシのヘヤリーワート (hairy wart); *Moraxella bovis*による感染に関連した雄ウシの伝染性急性結膜炎; 原生動物 (即ち、ネオスポリウム) による感染に関連した雄ウシの早期流産; *E. coli*による感染に関連した、イヌとネコにおける尿路感染症; *Staph. epidermidis*、*Staph. intermedius*、コアグラ―ゼ陰性*Staph.* 又は*P. multocida*による感染に関連した、イヌとネコにおける皮膚及び軟組織感染症; *Alcaligenes*種、*Bacteroides*種、*Clostridium*種、*Enterobacter*種、*Eubacterium*、*Peptostreptococcus*、*Porphyromonas*又は*Prevotella*による感染に関連した、イヌとネコにおける歯及び口内感染症を包含する。本発明の方法によって治療又は予防することができる他の細菌感染症及び原生動物感

染症と、このような感染症に関連した障害とは、Sanford, J. P. 等の“The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”第27版(Antimicrobial Therapy, Inc. 1996)に記載されている。

【0052】本明細書で用いる“ハロ”なる用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを包含する。本明細書で用いる“アルキル”なる用語は、直鎖、環状若しくは分枝鎖部分、又はこれらの混合物を有する飽和一価炭化水素ラジカルを包含する。環状部分が意図される場合には、前記アルキル中に少なくとも3個の炭素が存在しなければならないことを理解すべきである。このような環状部分はシクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルを包含する。

【0053】本明細書で用いる“アルコキシ”なる用語は、アルキルが上述した通りである-O-アルキル基を包含する。本明細書で用いる“アリール”なる用語は、例えばフェニル又はナフチルのような、芳香族炭化水素から1個の水素を除去することによって誘導される有機ラジカルを包含する。

【0054】本明細書で用いる“5-10員ヘテロアリール”なる用語は、それぞれO、S及びNから選択された1つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基であって、各複素環基がその環系に5-10原子を有する前記芳香族複素環基を包含する。適当な5-10員ヘテロアリール基の例は、ビリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル及びチアゾリルを包含する。

【0055】本明細書で用いる“製薬的に受容される塩(単数又は複数種類)”なるフレーズは、本発明の化合物中に存在しうる酸性基又は塩基性基の塩を包含する。実際に塩基性である本発明の化合物は、種々な無機酸及び有機酸と共に非常に多様な塩を形成することができる。本発明のこのような塩基性化合物の製薬的に受容される酸付加塩の製造に用いることができる酸は、非毒性酸付加塩、即ち、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、蟻酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩[即ち、1, 1'-メチレン-ビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]のような、薬理学的に受容されるアニオンを含有する塩を形成する酸である。アミノ部分を包含する本発

明の化合物は、上記酸の他に、種々なアミノ酸と共に製薬的に受容される塩を形成することができる。

【0056】実際に酸性であるような、本発明の化合物は種々な薬理学的に受容なカチオンと共に塩基塩を形成することができる。このような塩の例は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩を包含し、特に、本発明の化合物のカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩を包含する。

【0057】本明細書で用いる“保護形(単数又は複数)”なる用語は、特定の化学的部分に関連して用いる場合に、或る一定の条件下では反応性ではない、該部分の誘導体を意味する。保護基の例は、非限定的に、Greene, T. W. とWuts, P. G. M. “有機合成における保護基”(J. Wiley & Sons, 1991)に挙げられている保護基を包含する。

【0058】本明細書で用いる“ヒドロキシ保護基”なる用語は、アセチル、ベンジルオキシカルボニル及び、Greene, T. W. とWuts, P. G. M. “有機合成における保護基”(J. Wiley & Sons, 1991)に挙げられている保護基を含めた、当業者に周知の種々なヒドロキシ保護基を包含する。

【0059】本明細書で用いる“オレアンドロース誘導体”なる用語は、化学的部分を表すために用いる場合に、当業者に知られた合成手段によって形成されたオレアンドロース誘導体を意味し、非限定的に、オレアンドロースの保護形を包含する。本明細書で用いる“クラジノース誘導体”なる用語は、化学的部分を表すために用いる場合に、当業者に知られた合成手段によって形成されたクラジノース誘導体を意味し、非限定的に、クラジノースの保護形を包含する。

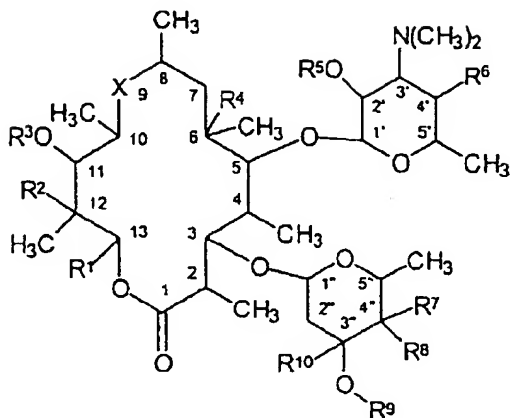
【0060】本明細書で用いる“デソサミン誘導体”なる用語は、化学的部分を表すために用いる場合に、当業者に知られた合成手段によって形成されたデソサミン誘導体を意味し、非限定的に、デソサミンの保護形を包含する。本明細書で用いる“ミカミノース誘導体”なる用語は、化学的部分を表すために用いる場合に、当業者に知られた合成手段によって形成されたミカミノース誘導体を意味し、非限定的に、ミカミノースの保護形を包含する。

【0061】本明細書で用いる“合成先駆体(単数又は複数種類)”なる用語は、特定の化学的部分に関連して用いる場合に、当業者に知られた合成手段によって、最少の実験を用いて特定の化学的部分に転化されることができる、異なる化学的部分を意味する。例えば、メトキシの合成先駆体はヒドロキシであり；ヒドロキシの合成先駆体はメトキシであり；カルボン酸の合成先駆体はオルトエステルである。これらの及び他の慣用的変換は例えば、March, J. “Advanced Organic Chemistry”第3版(1985)によって述べられている。

【0062】発明の詳細な説明

本発明は式1：

【化22】



式1

〔式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は上記で定義した通りである〕で示される化合物と、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物に関する。これらの化合物は不斉中心を有し、種々なエナンチオマー形及びジアステレオマー形で存在するので、本発明の方法によって製造されうるこのような形の全ては、本発明によって包含される。

【0063】本発明の化合物（即ち、式1化合物とその製薬的に受容される塩及び溶媒和物）は抗生物質活性を示し、抗生物質の先駆体及び／又はプロドラッグとして用いることができる。これらは抗癌剤として用いること

もできる。本発明の化合物の特別の利点は、他のアザリド、特に、例えばアジスロマイシンのような、クラジノースを含むアザリドに比べて、それらの増強した酸安定性である。この増強した安定性は該化合物とそれらを含む薬剤組成物との貯蔵寿命を高める。この増強した貯蔵寿命は該化合物の薬物動力学的安定性をも高めることができる。

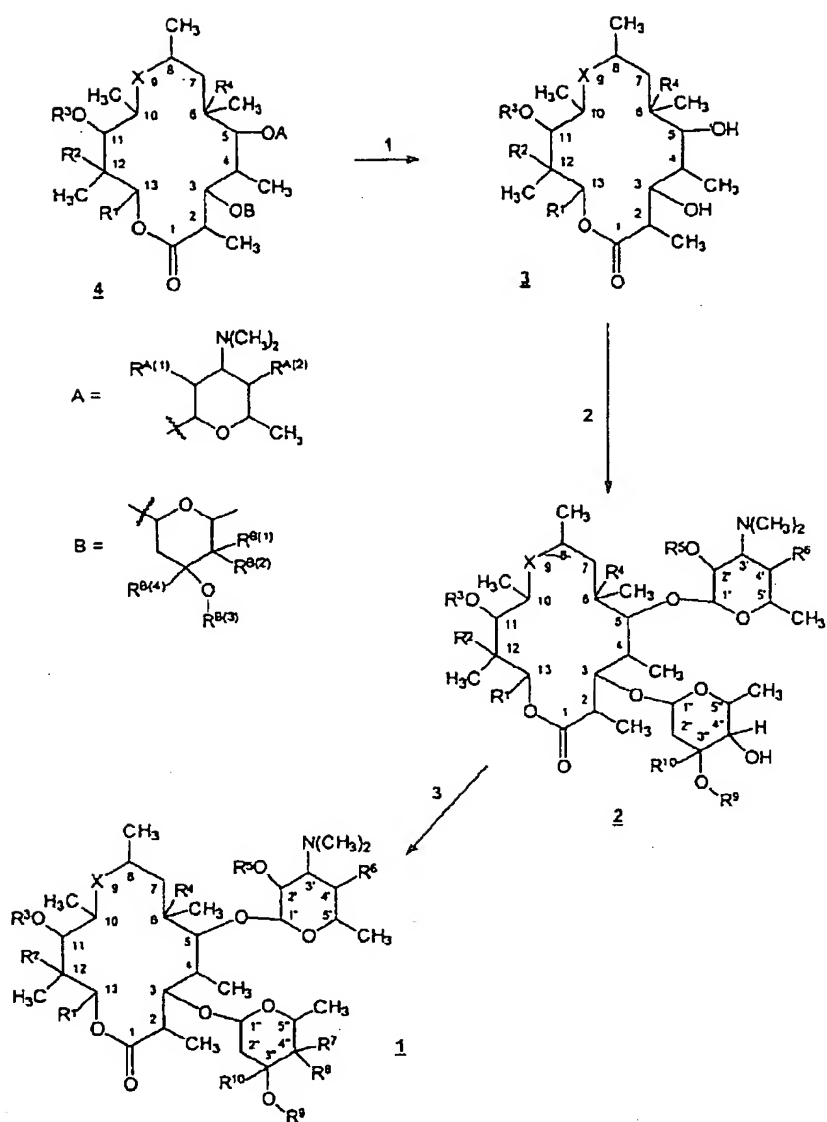
【0064】本発明はさらに、式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物を含む薬剤組成物にも関する。本発明は、哺乳動物、魚類及び鳥類における細菌感染症及び原生動物感染症を予防、治療及び軽減する方法にも関する。これらの方法は製薬的有效量の式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物をこのような治療を必要とする哺乳動物、魚類又は鳥類に投与することを含む。

【0065】本発明はまた、哺乳動物、魚類及び鳥類における癌を予防、治療及び軽減する方法にも関する。これらの方法は製薬的有效量の式1化合物又はその製薬的に受容される塩若しくは溶媒和物をこのような治療を必要とする哺乳動物、魚類又は鳥類に投与することを含む。

【0066】本発明の化合物は以下のスキーム1と2と以下の説明とに従って製造することができる。置換基X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は、他に指定しない限り、上記で定義した通りである。

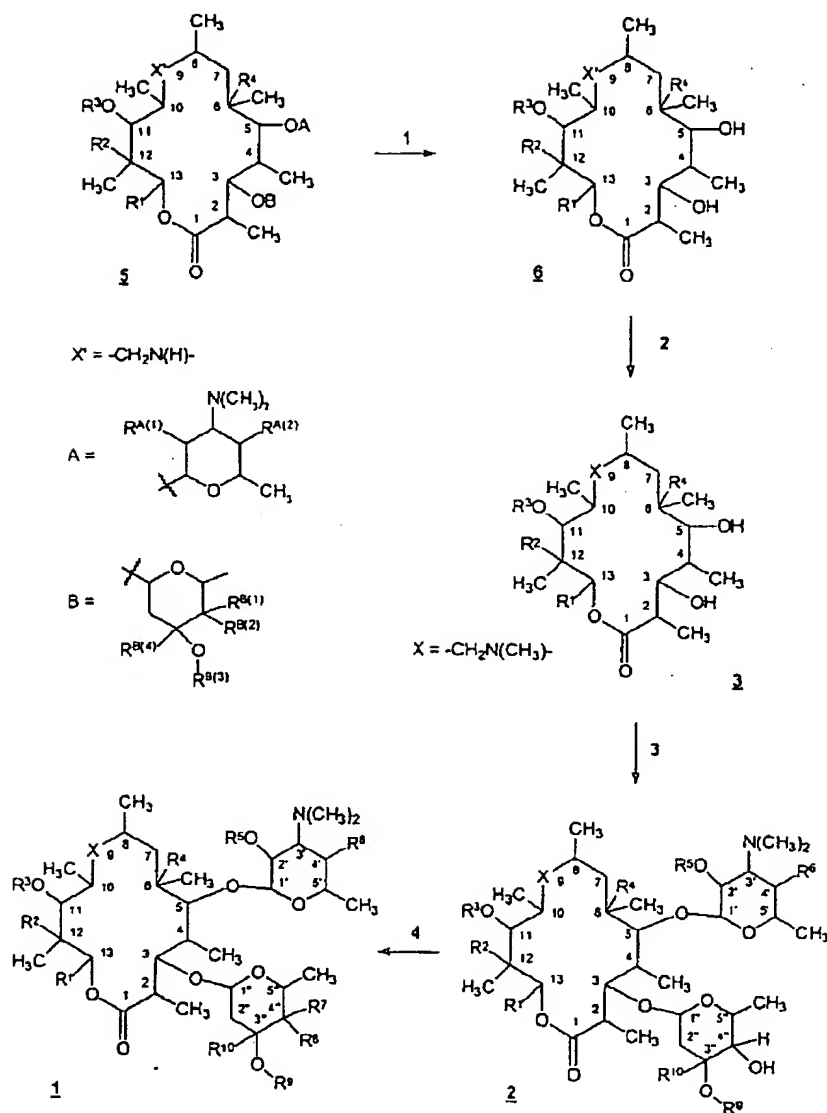
【0067】スキーム1

【化23】



【0068】スキーム2

【化24】



【0069】本発明の化合物は容易に製造される。スキーム1と2に関して、式4と5の出発化合物は、米国特許第4,474,768号と第4,517,359号によって述べられている合成方法を含めた、当業者に周知の1種類以上の方法によって製造することができ、これらの特許の両方は本明細書に援用される。1997年7月4日出願の国際出願第PCT/GB97/01810号(WO9801571、1998年1月15日発行)(Peter Francis Leadlay, James Staunton, Jesus Cortes及びMichael Stephen Pacey)と、1997年7月4日出願の国際出願第PCT/GB97/01819号(WO9801546、1998年1月15日発行)(Peter Francis Leadlay, James Staunton及びJesus Cortes)とに述べられた方法も用いることができ、これらの公開の両方は本明細書に援用され

る。

【0070】スキーム1の工程1では、デソサミン又はデソサミン誘導体Aとクラジノース又はクラジノース誘導体Bとを式4の出発化合物から、当業者に知られた1種類以上の方法を用いて切断し、式3化合物を得る。特に適した方法はDjokic, S.等、J. Chem. Res. (S), 1988:152~153; LeMahieu, R. A.等、J. Med. Chem. 17(9):953~956(1974); Jones, A. B., Tet. Letters, 34(31):4913~4916(1993);及びDjokic, S.等、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1986:1881~1890によって述べられている。

【0071】糖AとBの切断は、式3のアグリコン化合物を形成する。工程1は、例えば分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を含めた、当業者に知られた任

意の精製及び単離操作をも包含する。

【0072】スキーム1の工程2では、式3化合物を生物学的培養物と接触させて、式2化合物を形成する。意外にも、今までは天然生成マクロライドに対してのみ作用すると考えられていた *Streptomyces antibioticus* のオレアンドマイシン産生菌株のブロック変異株がオレアンドロースをアザリド・アグリコン化合物に結合させることができることが判明した。この生物変換のために特に有用な菌株は、*Streptomyces antibioticus* の菌株である *Streptomyces antibioticus* ATCC202189 であり、これはブタベスト条約の条件に従って American Type Culture Collection (12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852, 米国) に1999年1月13日に寄託され、受け入れ番号 ATCC202189 を得ている。*Streptomyces antibioticus* ATCC202189 は、Spagnoli, R. 等、J. Antibiot. 36 (4) : 365~75 (1983) によって述べられている *Streptomyces antibioticus* ATCC31771 の再寄託である。これらの菌株の増殖と式2化合物の形成に適した反応及び発酵条件は当業者に知られており、例えば、Weber, J. M. 等、J. Bacteriol. 164 (1) : 425~433 (1985) によって述べられている。単離及び精製工程もこの文献に述べられている。

【0073】工程2に使用可能である他の適当な細菌は、少なくとも1つの *eryCIV* 若しくは *eryBII* 突然変異、又は少なくとも1つの *eryCIV* 突然変異と少なくとも1つの *eryBIII* 突然変異との混合物を含む *Saccharopolyspora erythraea* 菌株のブロック変異株を包含する。本発明に適した変異株の調製は Salah-Bey, K. 等、Mol. Gen. Genet. 257 : 542~553 (1998) ; Gaisser, S. 等、Mol. Gen. Genet. 258 : 78~88 (1998) ; 及び Hopwood, D. A. 等、Genetic Manipulations of *Streptomyces* A Laboratory Manual. 39~40 (1985) によって述べられている。*Saccharopolyspora erythraea* のエリスロマイシン産生菌株のブロック変異株が非天然マクロライド・アグリコン化合物にクラジノースを結合させることができることが予想外に判明している。この生物変換のために特に有用な菌株は、*Saccharopolyspora erythraea* の菌株である *Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199 であり、これはブタベ

スト条約の条件に従って American Type Culture Collection (12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852) に1999年1月27日に寄託され、受け入れ番号 ATCC202199 を得ている。*Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199 は、Weber, J. M. 等、J. Bacteriol. 164 (1) : 425~433 (1985) によって述べられている。

【0074】*Streptomyces antibioticus* ATCC202189 の使用は、 R^6 と R^{10} とが水素であり、 R^9 がメチルである式2化合物を生成する。少なくとも1つの *eryCIV* 若しくは *eryBIII* 突然変異を含む *Saccharopolyspora erythraea* 菌株の使用は、例えば、 R^6 が H 又は OH であり、 R^9 と R^{10} とが独立的に H 又は CH_3 である式2化合物を生成する。

【0075】式2化合物の単離後に、当業者に知られた化学反応を用いて、式1の最終生成物を形成することができる。適当な化学反応は例えば、米国特許第4, 474, 768号と第4, 517, 359号（これらの両方ともそれらの全体において本明細書に援用される）；米国暫定特許出願第60/063, 676号、1997年10月29日出願（WO9921866、1999年5月6日発行）（Yong-Jin Wu）；第60/063, 161号、1997年10月29日出願（WO9921865、1999年5月6日発行）（Yong-Jin Wu）；第60/054, 866号、1997年8月6日出願（EP895999、1998年2月10日発行）（Hiroko Masamune、Yong-Jin Wu、Takushi Kaneko 及び Paul R. McGuirk）；第60/049, 980号、1997年6月11日出願（WO9856801、1998年12月17日発行）（Brian S. Bronk、Michael A. Letavich、Takushi Kaneko 及び Bingwei V. Yang）；第60/049, 348号、1997年6月11日出願（WO9856802、1998年12月17日発行）（Brian S. Bronk、Hengmiao Cheng、E. A. Glazer、Michael A. Letavich、Takushi Kaneko、及び Bingwei V. Yang）；第60/070, 358号、1998年1月2日出願（WO9935157、1999年7月15日発行）（Yong-Jin Wu）；第60/070, 343号、1998年1月2日出願（WO9935156、1999年7月15日発行）（Diriam）；及び第60/097, 075号、1998年8月19日出願（米国特許出願第09/320, 352号（特許された）、1999年5月26日出願）（Hengmiao Chen

g, Michael A. Letavic, Carl B. Ziegler, Jason K. Dutra, Brian S. Bronk) (これらの全てはそれらの全体において本明細書に援用される); 並びに下記PCT出願: PCT/IB98/00839、1998年5月29日出願(WO9856802、1998年12月17日発行)(Brian S. Bronk, Hengmiao Cheng, E. A. Glazer, Michael A. Letavic, Takushi Kaneko、及びBingwei V. Yang); PCT/GB97/01810、1997年7月4日出願(WO9801571、1998年1月15日発行)(Peter Francis Leadlay, James Staunton, Jesus Cortes 及びMichael Stephen Pacey); 及びPCT/GB97/01819、1997年7月4日出願(WO9801546、1998年1月15日発行)(Peter Francis Leadlay, James Staunton、及びJesus Cortes) (これらの全てはそれらの全体において本明細書に援用される); 並びに下記ヨーロッパ特許公開報: 第180415号、1985年10月24日出願(1990年1月31日発行); 第195960号、1986年3月5日出願(1998年12月14日発行); 及び第422843号、1996年10月4日出願(1995年2月15日発行) (これらの全てはそれらの全体において本明細書に援用される) によって述べられている。

【0076】本発明の化合物の合成は、スキーム1に示した工程の他に、他の工程を含むことができる。例えば、アザリド・アグリコンに結合した基(即ち、Xに結合したR^a、R¹、R²、R³及びR⁴)を式3の出発物質から一方又は両方の糖が切断した後、に修飾することができる。スキーム2はアザリド・アグリコンの修飾の例を示す。

【0077】スキーム2によると、式5の出発物質に結合した両方の糖は工程1において切断されて、式6のアグリコン化合物を形成する。工程2において、X'の窒素原子に結合した水素を、当業者に周知の方法を用いて、メチル基に転化させる。この反応は式3化合物を生成して、式3化合物を次に工程3において上記生物変換方法によって生物学的培養物と接触させて、式2化合物を形成する。それ自体で望ましい薬理学的活性を示すことができる、この化合物を単離及び精製することができる、又はさらに反応を受けさせて、式1化合物を得ることができる。

【0078】スキーム1と2は、それらの一般的適用可能性のために、特定の出発物質、中間体又は最終生成物の立体化学を表さない。しかし、本発明の化合物が不斉炭素原子を有し、そのため、種々なエナンチオマー形及

びジアステレオマー形で存在することを理解すべきである。ジアステレオマー混合物を当業者に知られた方法によってそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。このような方法は例えばクロマトグラフィーや分別結晶を包含する。エナンチオマー混合物を適当な光学活性化合物(例えば、アルコール)との反応によってジアステレオマー混合物に転化させて、ジアステレオマーを分離して、個々のジアステレオマーを対応する純粋エナンチオマーに転化(例えば、加水分解)させることによって、エナンチオマーを分離することができる。例えば、Jacques, J. 等、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及びWilien, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268頁(E. L. Eliel 編集, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照のこと。エナンチオマーの分離はキラル・クロマトグラフィーを用いて達成することもできる。ジアステレオマー混合物と純粋なエナンチオマーとを含めた、全ての異性体が本発明の一部であると考えられる。

【0079】実際に塩基性である本発明の化合物は、種々な無機酸及び有機酸と共に非常に多様な異なる塩を形成することができる。このような塩は、哺乳動物、魚類又は鳥類に投与するためには、製薬的に受容可能でなければならないが、反応混合物から最初に製薬的に受容されない塩として本発明の化合物を単離して、これらを次にアルカリ性試薬による処理によって遊離塩基化合物に逆転化させて(convert back)、その後、に製薬的に受容される酸付加塩に転化させることがしばしば望ましい。本発明の塩基性化合物の酸付加塩は、水性溶媒媒質中で又は例えばメタノール及びエタノールのような適当な有機溶媒中で、選択した無機酸又は有機酸の実質的な当量によって該化合物を処理することによって、容易に調製される。これらの溶媒を細心に蒸発させると、所望の固体塩が容易に得られる。所望の塩を有機溶媒中の遊離塩基化合物の溶液から、この溶液に適当な無機酸又は有機酸を添加することによって、沈澱させることもできる。

【0080】実際に酸性であるような本発明の化合物は、種々なカチオンと共に塩基塩を形成することができる。上述したように、製薬的に受容される塩が必要である場合には、反応混合物から最初に製薬的に受容されない塩として本発明の化合物を単離して、これらを次に上

記と同様なプロセスにおいて製薬的に受容される塩に転化させることができることが望ましい。塩基塩の例は、アルカリ金属塩とアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩、アミン塩及びカリウム塩を包含する。これらの塩は全て慣用的な方法によって製造される。本発明の製薬的に受容される塩基塩の製造に用いられる化学的塩基は、本発明の酸性化合物と非毒性な塩基塩を形成するような塩基である。このような非毒性な塩基塩は例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及び種々なアミンカチオンのような、製薬的に受容されるカチオンから誘導されるような塩を包含する。これらの塩は、対応する酸性化合物を所望の薬理学的に受容される塩基を含有する水溶液によって処理して、次に、得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾燥させることによって、容易に得ることができる。上記と同じやり方で、低級アルコール溶液を乾燥するまで混合することによって、これらの塩を製造することもできる。いずれの場合にも、反応の完了と所望の最終生成物の最大収率とを保証するために、化学量論量の試薬を用いることが好ましい。

【0081】分析

細菌と原生動物病原体に対する本発明化合物の抗菌活性

と抗原生動物活性とをヒト（分析1）又は動物（分析2と3）病原体の一定菌株の増殖を抑制するそれらの能力によって実証する。*Pasteurella multocida*に対する活性を試験するために分析2を用い、*Pasteurella haemolytica*に対する活性を試験するために分析3を用いる。これらの分析は本発明化合物の抗癌活性に関する見通しをも与えることができる。

【0082】分析1

以下に述べる分析1は慣用的な方法論と解釈基準とを用い、一定のマクロライド耐性機構を回避する化合物をもたらしうる化学的修飾の方向を与えるように設計される。分析1では、特徴付けられている典型的なマクロライド耐性機構を含めて、多様な標的病原体種を包含するように、細菌菌株パネルを集成する。このパネルの使用は、耐性機構を未然に防ぐために必要であると考えられる効力、活性スペクトル及び構造要素又は修飾に関して化学構造／活性関係を決定することを可能にする。スクリーニングパネルに用いられる細菌病原体を以下の表に示す。

【0083】

【表1】

菌株名称	マクロライド耐性機構
<i>Staphylococcus aureus</i> 1116	感受性親
<i>Staphylococcus aureus</i> 1117	<i>ermB</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> 0052	感受性親
<i>Staphylococcus aureus</i> 1120	<i>ermC</i>
<i>Staphylococcus hemolyticus</i> 1006	<i>msrA, mph</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 0203	感受性親
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1079	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1062	感受性親
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1061	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1062	感受性親
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1061	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1064	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1024	感受性親
<i>Streptococcus agalactiae</i> 1023	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1016	感受性
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1046	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1095	<i>ermB</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1175	<i>meIE</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 0085	感受性
<i>Haemophilus influenzae</i> 0131	感受性
<i>Moraxella catarrhalis</i> 0040	感受性
<i>Moraxella catarrhalis</i> 1055	エリスロマイシン中間体耐性
<i>Escherichia coli</i> 0266	感受性

【0084】多くの場合に、耐性機構を未然に防ぐ化合物能力をより正確に評価するために、マクロライド感受性親菌株と、それに由来するマクロライド耐性菌株との両方が利用可能である。*ermA/ermB/ermC*の設計を有する遺伝子を含む菌株は、*Erm*メチラーゼによる23SrRNA分子の修飾（メチル化）のために、マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミンB抗生物質に対して耐性であり、一般に3構造クラス全ての結合を防止する。2種類のマクロライド流出（*efflux*）が述べられている：*msrA*はマクロライドとストレプトグラミンの蓄積を防止するブドウ球菌における流出系の構成要素をコードし、他方で*meIE*はマクロライドのみを流出させるように見える膜貫通タンパク質をコードする。マクロライド抗生物質の不活性化が生じる可能性があり、これは2'-ヒドロキシルのリン酸化（*mph*）又は大環状ラク톤の切断（エステラーゼ）のいずれかによって仲介される。慣用的なポリメラーゼ連鎖反応（PCR）方法を用いて及び/又は耐性決定因子の配列決定によって、該菌株を特

徴付けることができる。この用途におけるPCR方法の使用は、Stutcliffe, J. 等、“PCRによるエリスロマイシン耐性決定因子の検出”、*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40 (1): 2562~2566 (1996) に述べられている。この分析はマイクロタイタープレートにおいて行われ、抗菌ディスク感受性試験に関する性能基準、第6版；基準の認定（National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ガイドラインによって発行）によって解釈される；最小阻止濃度（MIC）が菌株の比較に用いられる。化合物を最初にジメチルスルホキシド（DMSO）中に40mg/mlストック溶液として溶解する。

【0085】分析2

この分析は、マイクロタイターフォーマットにおける液体希釈方法に基づくものである。*P. multocida*（菌株59A067）の単独コロニーを5mlの脳心臓浸出（BHI）ブロス中に接種する。1mgの試験化

化合物を125 μ lのDMSO中に可溶化することによって、該化合物を調製する。試験化合物の希釈物を未接種BHIプロスを用いて調製する。用いた試験化合物の濃度は二倍連続希釈によって200 μ g/ml \sim 0.098 μ g/mlの範囲である。P. multocida接種BHIを未接種BHIプロスによって希釈して、10細胞/200 μ l懸濁液を作製する。BHI細胞懸濁液

最小阻止濃度 (MIC) 値 (μ g/ml)

化合物	P. multocida	E. coli	S. aureus
A	0.1	1.56	0.39
B	0.2	3.13	1.56

化合物Aは、3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-アジスロマイシン（実施例1）であり、化合物Bは3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-N-デスメチル-アジスロマイシン（実施例2）である。この証拠は、本明細書に開示した新規な化合物と組成物との有用性を明確に示す。

【0087】分析3

この分析は、Steersレプリケーターを用いた寒天希釈法に基づくものである。寒天プレートから単離した2 \sim 5個のコロニーをBHIプロスに接種して、振とうしながら（200rpm）、37 $^{\circ}$ Cにおいて一晚インキュベートする。翌朝、300 μ lの完全増殖P. haemolytica前培養物（preculture）を3mlの新鮮なBHIプロス中に接種し、振とうしながら（200rpm）、37 $^{\circ}$ Cにおいてインキュベートする。試験化合物の適当な量をエタノール中に溶解して、一連の二倍連続希釈物を調製する。2mlの各連続希釈物に18mlの溶融GHI寒天を加えて混合し、凝固させる。接種したP. haemolytica培養物が0.5McFarland標準密度に達したときに、約5 μ lのP. haemolytica培養物を種々な濃度の試験化合物を含むBHI寒天プレートにSteersレプリケーターを用いて接種して、37 $^{\circ}$ Cにおいて18時間インキュベートする。試験化合物の初期濃度は100 \sim 200 μ g/mlの範囲である。MICは、未接種対照との比較によって評価すると、P. haemolyticaの増殖の100%阻害を示した試験化合物の濃度に等しい。式1化合物のin vivo活性は、通常マウスにおいて行われる、当業者に周知の慣用的な動物保護試験によって測定することができる。

【0088】マウスの到着時にマウスをケージに配分して（10匹/ケージ）、用いる前に最低48時間環境に順化させる。マウスに0.5mlの3 \times 10³CFU/ml細胞懸濁液（P. Multocida菌株59A006）を腹腔内接種する。各実験は少なくとも3つの非投薬対照群を有し、これらは1つの0.1 \times チャレンジ用量による感染群と、2つの1 \times チャレンジ用量による感染群とを包含し、10 \times チャレンジ・データ群をも用いることができる。一般に、所定試験における全てのマ

に試験化合物の各連続希釈物を混合して、37 $^{\circ}$ Cにおいて18時間インキュベートする。最小阻止濃度（MIC）は、未接種対照との比較によって評価すると、P. multocidaの増殖の100%阻害を示した化合物の濃度に等しい。

【0086】例えば、本明細書に述べたような方法を用いて、下記in vitroデータを得た：

ウスは、特に反復注射器（例えば、Cornwall（登録商標）注射器）を用いてチャレンジ量を投与する場合には、30 \sim 90分以内にチャレンジすることができ、チャレンジを開始した30分間後に、第1回化合物治療を与える。30分間の終了時に動物の全てがチャレンジされていない場合には、第2の人が化合物投与を開始することが必要であると考えられる。投与系路は皮下又は経口投与である。皮下投与量は頸部の後ろの弛緩した皮膚中に投与されるが、経口投与量はフィード針（feeding needle）によって与えられる。両方の場合に、マウス1匹につき0.2ml量が用いられる。化合物はチャレンジ後30分間、4時間及び24時間に投与する。同じ経路によって投与される既知効力の対照化合物を各試験に含める。動物を1日1回観察し、各群の生存動物数を記録する。P. multocidaモデルモニターリングをチャレンジ後96時間（4日間）続ける。PD₅₀は、薬物治療の不存在下では致命的である細菌感染症による死亡から、試験した化合物がマウス群の50%を保護する算出投与量である。

【0089】薬剤製剤と治療方法

本発明化合物（以下では、“活性化化合物”とも呼ぶ）は、細菌感染症及び原生動物感染症の治療において、経口、非経口、局所又は直腸経路を介して投与することができる。一般に、これらの化合物は1回投与又は分割投与（即ち、1 \sim 4回投与/日）として約0.2mg/kg体重/日（mg/kg/日） \sim 約200mg/kg/日の範囲の投与量で投与することが最も好ましいが、治療される対象の種、体重、及び状態と、選択した特定の投与経路とに依存して変化が必要に応じて生じる。しかし、約4mg/kg/日 \sim 約50mg/kg/日の範囲内である投与量レベルが最も望ましく用いられる。それにも拘わらず、治療される哺乳動物、魚類又は鳥類の種と、活性化化合物に対するその個々の反応と、選択した薬剤製剤の種類と、このような投与が実施される時間及び間隔とに依存して変化が起こりうる。場合によっては、前記範囲の下限未満の投与量レベルが十二分に適切であり、他の場合には、前記範囲よりもさらに大きい投与量を、有害な副作用を惹起することなく、用いることができる。但し、このような大きい投与量を1日間を通して

投与するために最初に数回分の小投与量に分割する。

【0090】該活性化化合物は単独でも、又は製薬的に受容されるキャリアー若しくは希釈剤と組み合わせても前述した経路によって投与することができ、このような投与は単回投与で又は複数回投与で行うことができる。より詳しくは、該活性化化合物を非常に多様な、異なる投与形式で投与することができる、即ち、これらを錠剤、カプセル、薬用ドロップ、トローチ剤、ハードキャンディ、粉末、スプレイ、クリーム、膏薬、座薬、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射可能な溶液、エリキシル剤、シロップ等として、種々な製薬的に受容される不活性キャリアーと組み合わせることができる。このようなキャリアーは固体の希釈剤又は充填剤、無菌水性媒質及び種々な非毒性有機溶剤を包含する。さらに、経口薬剤組成物に適当に甘味及び／又はフレーバーを付けることができる。一般に、活性化化合物はこのような投与形中に約5.0重量%～約70重量%の範囲の濃度レベルで存在する。

【0091】経口投与のためには、微結晶セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム及びグリシンのような、種々な賦形剤を含有する錠剤を、例えば澱粉（及び好ましくはトウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカ澱粉）、アルギン酸及びある種の錯体シリケートのような種々な崩壊剤と共に、かつポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアガムのような顆粒結合剤と共に用いることができる。さらに、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤が、錠剤製造のために、しばしば非常に有用である。同様な種類の固体組成物を充填剤としてゼラチンカプセル中に用いることもできる；これに関連して好ましい物質はラクトース又は乳糖と、高分子量ポリエチレングリコールをも包含する。水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が経口投与のために望ましい場合には、活性化化合物に種々な甘味剤若しくはフレーバー剤、着色性物質若しくは染料を、必要な場合には、乳化剤及び／又は懸濁化剤もまた、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びこれらの種々な、同様な組み合わせのような希釈剤と共に混合することができる。

【0092】上記一般投与形の他に、本発明化合物は望ましい期間にわたって一定の薬理学的活性を維持するために必要な速度で活性化化合物を放出することができる制御放出手段及び／又は投与デバイスによって投与することもできる。このような投与形は予め定められた期間中に身体に薬物を供給することによって、慣用的な非制御製剤よりも長期間にわたって薬物レベルを治療範囲内に維持する。本発明の活性化化合物の投与に適応することができる制御放出薬剤組成物と投与デバイスとの例は、米国特許第3,847,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123

号、第3,630,200号、第4,008,719号、第4,687,610号、第4,769,027号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,566号及び第5,733,566号に述べられており、これらの特許の開示は本明細書に援用される。

【0093】非経口的投与のためには、ゴマ油若しくは落花生油のいずれか又は水性プロピレングリコール中の活性化化合物の溶液を用いることができる。水溶液は必要な場合には緩衝剤処理（好ましくは8より大きいpH）すべきであり、液体希釈剤を最初に等張性にすべきである。これらの水溶液は静脈内注射のために適する。油性溶液は関節内、筋肉内及び皮下注射のために適する。無菌条件下でのこれらの溶液の全ての製造は、当業者に周知の標準的な製薬方法によって容易に達成される。

【0094】本発明の活性化化合物を局所投与することも可能であり、これは標準的な製薬方法に従って、クリーム、ゼリー、ゲル、ペースト、パッチ、軟膏等によって行うことができる。例えばウシ又は家庭内動物のような、ヒト以外の動物への投与のためには、活性化化合物を動物の飼料中で又はドレンチ組成物として経口投与することができる。

【0095】活性化化合物を、例えば小型ユニラメラベシクル(unilamellar vesicle)、大型ユニラメラベシクル及びマルチラメラベシクルのような、リボソーム投与系として投与することもできる。リボソームは例えばコレステロール、ステアリンアミン又はホスファチジルコリンのような、多様なリン脂質から形成することができる。

【0096】活性化化合物を標的設定可能な(targetable)薬物キャリアーとしての溶解性ポリマーと組み合わせることもできる。このようなポリマーはポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェニル、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、又はパルミトイル基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含することができる。さらに、活性化化合物を薬物の制御放出の達成に有用な生分解性ポリマーの種類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコル酸、ポリ乳酸とポリグリコル酸とのコポリマー、ポリε-カプロラクトン(polyε-caprolactone)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及び、ヒドロゲルの架橋した又は両親媒性のブロックコポリマーに結合(couple)させることができる。

【0097】下記実施例は本発明の方法、中間体及び化合物をさらに説明するものである。本発明が下記実施例の特定の詳細に限定されないことを理解すべきである。

【0098】

【実施例】全てのNMRスペクトルは CDCl_3 中で、Bruker 500MHz DMXスペクトロメーターを用いて測定した。ピーク位置はテトラメチルシラン (TMS) から下流の100万分の1単位 (ppm) で表現される。NMR構造に示す原子数は標準的な体系 (standard nomenclature) を表すのではなく、NMRデータを特定の例に相関させるものである。HPLC-MSデータは、APCIソースを備えたVG Platform II質量分光計に連結したHewlett-Packard 1050液体クロマトグラフ、を用いて (方法A) 又はAPCIソースを備えたHewlett-Packard 1100シリーズLC-MSDを用いて (方法B) 得られた。

【0099】HPLC方法A

カラム: Waters Symmetry 5m C18 2.1mmx150mm

流動: 0.22ml/分

移動相: 勾配: 30分間にわたってアセトニトリル-0.05M酢酸アンモニウム (20-80) からアセトニトリル-0.05M酢酸アンモニウム (50-50) まで

【0100】HPLC方法B

カラム: Phenomenex Prodigy 5μm C8 3.2mmx250mm

流動: 0.5ml/分

移動相: 勾配: 50分間にわたってアセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸 (15-85) からアセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸 (25-75) まで

【0101】実施例1

Streptomyces antibioticus

ATCC202189を用いる3-O-オレアンドロシル-5-O-デゾサミニル-アジスロマイシンの製造

培養物 *Streptomyces antibioticus* ATCC202189をバッチとして、(1リットルにつき): Difco酵母抽出物、10g; Difco Bactoペプトン、10g; デキストロース、5g; MOPS、10g; Bacto寒天、17g; 7.0にpH調節から成る寒天培地上に接種した。培養物を28℃において5日間インキュベートした。5日間後に、パッチ培養物の6mmプラグを、(1リットルにつき): デキストロース、15g; Nutrisoy粉末、30g; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、1g; Difco酵母抽出物、1g; CaCO_3 、10g; 大豆油、6g; 7.0にpH調節から成る種培地 (seed medium)、50mlを含有する500ml エーレンマイヤー・フラスコに接種した。種培養物 (seed culture) を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、1.5mlの種培養物を、上記種培地50mlを含有す

る500ml エーレンマイヤー・フラスコ中の第2段階種培地に接種した。第2段階種培養物を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、114mlの第2段階種培養物を、(1リットルにつき): デキストロース、50g; Nutrisoy粉末、20g; コーンミール、3g; Difco酵母抽出物、2g; CaCO_3 、20g; P2000消泡剤、0.5ml; 7.0にpH調節から成る発酵培地3.8リットルを含有する2個の5リットル発酵器の各々に接種した。発酵器を29℃において400rpm、3リットル/分の換気速度によって撹拌しながら全体で120時間インキュベートした。48時間目に、メタノールに溶解したアジスロマイシン・アグリコン (Djokic, S. 等, J. Chem. Res. Synop. 5: 152~153 (1988) の方法に従って製造) の50mg/ml溶液、38mlを2個の発酵器の各々に無菌下で加えた。120時間の総インキュベーション時間後に、発酵器から回収した。全体のブロスを選心分離によって清澄化させ、上澄み液のpHを水酸化ナトリウムによって9.5に調節し、この上澄み液を3.5リットルの酢酸エチルによって3回抽出した。酢酸エチル抽出物を真空下で濃縮して、油状物 (約5g) を得た。

【0102】1.88gのこの油状物を75mlの1モルのpH3二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液中に溶解し、リン酸によってpHを2に調節した。この溶液を75mlの酢酸エチルによって洗浄して、pHを水酸化ナトリウム溶液によって9に調節し、化合物を150mlずつのクロロホルムによって3回抽出した。クロロホルム抽出物を一緒にして、溶媒を真空下で除去して、1.16gの褐色固体を得た。76mgのこの物質を逆相HPLCによってLuna C8 (2) カラム (21.2x250mm) を (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液) - アセトニトリル85-15から75-25までの移動相勾配によって50分間にわたって20ml/分の流速度において用いて精製した。問題の生成物を含有する画分 (22~35分間) を一緒にして、炭酸水素ナトリウムによって飽和させ、塩化メチレンによって3回抽出した。塩化メチレン抽出物を一緒にして、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、汙過して、真空下で蒸発させて、29mgの物質を得た。この物質を逆相HPLCによってLuna (2) C8カラム (21.2x250mm) を (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液) - (アセトニトリル-テトラヒドロフラン4-1) 90-10から70-30までの移動相勾配によって100分間にわたって20ml/分の流速度において用いてさらに精製した。問題の生成物を含有する画分 (37~44分間) を一緒にして、炭酸水素ナトリウムによって飽和させ、塩化メチレンによって3回抽出した。塩化メチレン抽出物を一緒にして、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、汉過して、真空

下で蒸発させて、8 mg の上記標題化合物を得た。構造をMSとNMRとによって確認した。

【0105】

【化26】

【0103】HPLC保持時間—方法B—26. 6分間

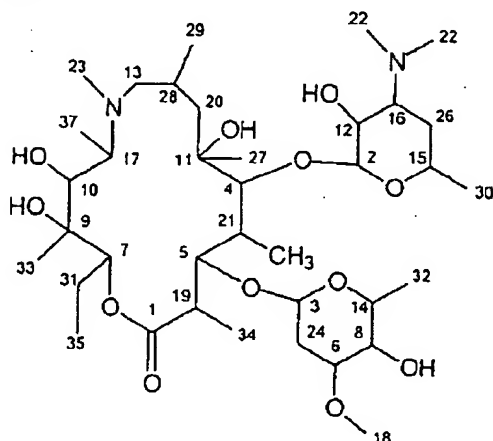
APCI-MS—(M+H)⁺m/z 測定値735、

C₃₇H₇₁N₂O₁₂の計算値—735.

NMRデータは次の通りである：

【0104】

【化25】



#	¹³ C - ppm	# 結合 ¹ H	¹ H - ppm
1	179.08	0	
2	104.17	1	4.38
3	96.86	1	5.33
4	84.89	1	3.70
5	79.57	1	4.33
6	78.78	1	3.52
7	78.07	1	4.74
8	75.79	1	3.24
9	74.72	0	
10	74.55	1	3.72
11	74.09	0	
12	71.39	1	3.30
13	70.57	2	2.56/2.07
14	69.59	1	3.96
15	69.45	1	3.65
16	65.92	1	2.58
17	62.71	1	2.76
18	56.70	3	3.45
19	45.72	1	2.86
20	42.94	2	1.87/1.34
21	41.81	1	2.06
22	40.80	3	2.34
23	36.82	3	2.38
24	33.6	2	2.36/1.63
26	29.28	2	1.72/1.30
27	27.87	3	1.38
28	27.21	1	2.04
29	22.39	3	0.96
30	21.89	3	1.27
31	21.56	2	1.95/1.55
32	18.32	3	1.41
33	16.62	3	1.14
34	15.52	3	1.27
35	11.65	3	0.94
36	9.52	3	1.11
37	7.93	3	1.15

【0106】実施例2

Streptomyces antibioticus
ATCC202189を用いる3-O-オレアンドロ
シル-5-O-デソサミニル-N-デスメチル-アジス
ロマイシンの製造

培養物 *Streptomyces antibioticus* ATCC202189をパッチとして、(1リットルにつき) : Difco 酵母抽出物、10g ; Difco Bactoペプトン、10g ; デキストロース、5g ; MOPS、10g ; Bacto寒天、17

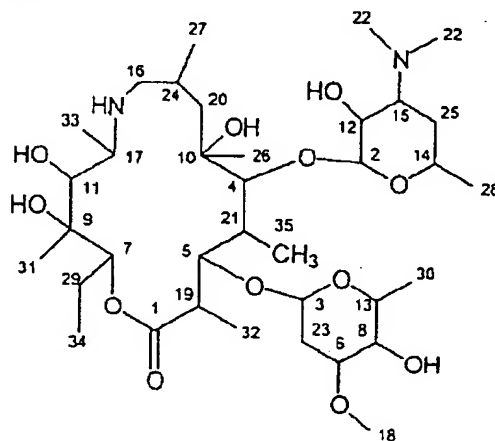
g; 7.0にpH調節から成る寒天培地上に接種した。培養物を28℃において5日間インキュベートした。5日間後に、パッチ培養物の6mmプラグを、(1リットルにつき):デキストロース、15g; Nutrisoy粉末、30g; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 、1g; Difco酵母抽出物、1g; $CaCO_3$ 、10g; 大豆油、6g; 7.0にpH調節から成る種培地、50mlを含有する500ml エーレンマイヤー・フラスコに接種した。種培養物を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、1.5mlの種培養物を、上記種培地50mlを含有する500ml エーレンマイヤー・フラスコ中の第2段階種培地に接種した。第2段階種培養物を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、60mlの第2段階種培養物を、(1リットルにつき):デキストロース、50g; Nutrisoy粉末、20g; コーンミール、3g; Difco酵母抽出物、2g; $CaCO_3$ 、20g; P2000消泡剤、0.5ml; 7.0にpH調節から成る発酵培地2リットルを含有する2個の発酵器の各々に接種した。発酵器を29℃において400rpm、2リットル/分の換気速度によって全体で120時間インキュベートした。24時間目と48時間目に、メタノールに溶解したN-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコンの50mg/ml溶液、10mlを発酵器の1つに無菌下で加えた。48時間目に第2発酵器に、メタノールに溶解したN-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコンの50mg/ml溶液、19mlを無菌下で加えた。120時間の総インキュベーション時間後に、発酵器から回収した。全体のブ罗斯を遠心分離によって澄清化させ、上澄み液のpHを水酸化ナトリウムによって9.5に調節し、この上澄み液を7.3リットルの酢酸エチルによって3回抽出した。酢酸エチル抽出物をBuechi回転蒸発器を用いて20mlにまで濃縮した後に、真空下で油状物になるまで蒸発した。この物質を25mlの塩化メチレン中に溶解し、生成物を50mlの1M二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液(pH3)中に抽出した。下層

を取り出し、水層を炭酸水素ナトリウムによってpH8.5に調節し、所望の物質を100mlずつの塩化メチレンによって3回抽出した。塩化メチレン抽出物を一緒にして、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、溶媒を真空下で除去して、1.03gの褐色固体を得た。100mgのこの物質を逆相HPLCによってProdigy C8カラム(21.2x250mm)を(0.1%トリフルオロ酢酸水溶液)-アセトニトリル90-10から80-20までの移動相勾配によって75分間にわたって20ml/分の流速速度において用いて精製した。問題の生成物を含有する画分(59~69分間)を一緒にして、炭酸水素ナトリウムによって8.5にpH調節して、所望の生成物を塩化メチレンによって2回抽出した。塩化メチレン抽出物を一緒にして、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、真空下で溶媒除去して、4mgの上記標題化合物を得た。構造をMSとNMRとによって確認した。

【0107】HPLC保持時間-方法B-26. 5分間
APCI-MS-(M+H)⁺m/z 測定値721、
 $C_{36}H_{69}N_2O_{12}$ の計算値-721.

【0108】

【化27】



【0109】

【化28】

#	¹³ C - ppm	#H	¹ H - ppm
1	178.36	0	
2	104.35	1	4.37
3	97.45	1	5.26
4	85.14	1	3.71
5	79.92	1	4.40
6	78.67	1	3.52
7	78.51	1	4.78
8	75.61	1	3.25
9	74.32	0	
10	74.06	0	
11	73.76	1	3.54
12	70.99	1	3.30
13	69.47	1	3.96
14	69.36	1	3.64
15	65.79	1	2.52
16	57.35	2	3.09/1.90
17	56.99	1	2.67
18	56.58	3	3.45
19	45.54	1	2.86
20	42.88	2	1.91/1.47
21	41.64	1	2.04
22	40.72	3	2.35
23	33.69	2	2.36/1.61
24	30.08	1	1.80
25	29.26	2	1.71/1.28
26	27.70	3	1.36
27	22.19	3	1.00
28	21.76	3	1.26
29	21.29	2	1.93/1.56
30	18.30	3	1.40
31	16.49	3	1.13
32	15.67	3	1.29
33	14.43	3	1.20
34	11.54	3	0.95
35	9.70	3	1.12

【0110】実施例3

6-デオキシ-アジスロマイシンの製造

6, 7-アンヒドロ-アジスロマイシンをJones, A. B. 等, Tetrahedron Lett. 34 (31): 4913-16 (1993) によって述べられている方法に従って製造した。2gのこの化合物と1.24gのPtO (Aldrich) とを100mlの酢酸中に溶解して、40psi水素下でParrシェーカーに入れた。70時間後に、溶液を濾過して、水によって希釈して、炭酸水素ナトリウムと水酸化アンモニウムとによってpH8.5に調節した。生成物を塩化メチレンによって抽出して、塩化メチレンを真空下で除去した。上記と同様なプロセスを用いて第2ランから追加の生成物を得た。両方のランの収量を一緒にして、3.75gの6, 7-アンヒドロ-アジスロマイシンから全体で3.45gの6-デオキシ-アジスロマイシンを得た。構造をMSによって確認した。

APCI-MS- (M+H)⁺m/z 測定値733、
C₃₈H₇₃N₂O₁₁の計算値-733。

【0111】実施例4

6-デオキシ-アジスロマイシン・アグリコンの製造

2. 7gの6-デオキシ-アジスロマイシンを50mlのクロロホルムと100mlの6モル塩酸中で周囲温度において5時間、80℃において1:5時間、及び周囲温度において4時間攪拌した。水層を分離し、炭酸水素ナトリウムと水酸化アンモニウムとによってpHを9に調節した。化合物を塩化メチレンによって抽出して、溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去して、1.52gを得た。1.2gのこの物質をInertsil C8カラム(50x250mm)上での逆相HPLCによって、(0.1%トリフルオロ酢酸水溶液)-アセトニトリル100-0から75-25までの移動相勾配を用いて50分間にわたって125ml/分の流速速度において精製した。問題の生成物を含む画分(35~39分間)を一緒にして、炭酸水素ナトリウムによって飽和させ、塩化メチレンによって抽出した。この塩化メチレンを分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、真空下で蒸発させて、0.33gの上記標題化合物を得た。構造をMSによって確認した。

HPLC保持時間-方法B-16. 8分間

APCI-MS- (M+H)⁺m/z 測定値418、
C₂₂H₄₄NO₆の計算値-418.

【0112】実施例5

Streptomyces antibioticus
ATCC202189を用いる3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-6-デオキシ-アジスロマイシンの製造

培養物 *Streptomyces antibioticus* ATCC202189をバッチとして、(1リットルにつき): Difco 酵母抽出物、10g; Difco Bactoペプトン、10g; デキストロース、5g; MOPS、10g; Bacto寒天、17g; 7.0にpH調節から成る寒天培地上に接種した。培養物を28℃において5日間インキュベートした。5日間後に、バッチ培養物の6mmプラグを、(1リットルにつき): デキストロース、15g; Nutrisoy粉末、30g; MgSO₄·7H₂O、1g; Difco 酵母抽出物、1g; CaCO₃、10g; 大豆油、6g; 7.0にpH調節から成る種培地、50mlを含有する500ml エーレンマイヤー・フラスコに接種した。種培養物を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、1.5mlの種培養物を、上記種培地50mlを含有する500ml エーレンマイヤー・フラスコ中の第2段階種培地に接種した。第2段階種培養物を225rpm撹拌しながら29℃において24時間インキュベートした。24時間後に、0.9mlの第2段階種培養物を、(1リットルにつき): デキストロース、50g; Nutrisoy粉末、20g; コーンミール、3g; Difco 酵母抽出物、2g; CaCO₃、20g; 7.0にpH調節から成る発酵培地30mlを含有する40個の250ml エーレンマイヤー・フラスコの各々に接種した。フラスコを29℃、225rpmにおいて全体で112時間インキュベートした。24時間目と48時間目に、DMSOに溶解した6-デオキシ-アジスロマイシン・アグリコンの25mg/ml溶液、0.25mlを各フラスコに無菌下で加えた。112時間の総インキュベーション時間後に、フラスコから回収した。全体のブ罗斯を遠心分離によって清澄化させ、上澄み液のpHを水酸化ナトリウムによって9.5に調節し、この上澄み液を300mlの酢酸エチルによって3回抽出した。酢酸エチル抽出物をBuechi回転蒸発器を用いて10mlにまで濃縮した後に、真空下で油状物になるまで蒸発させた。LC-MS方法Aを用いた分析は(M+H)⁺のm/z 719によってピークを示し、これは予想3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-6-デオキシ-アジスロマイシンに一致した。

HPLC保持時間-方法A-15. 7分間

APCI-MS- (M+H)⁺m/z 測定値719、

C₃₇H₇₁N₂O₁₁の計算値-719.

【0113】実施例6

3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンの製造
培養物 *Streptomyces antibioticus* ATCC202189への6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコンの供給は、3-O-オレアンドロシル-5-O-デソサミニル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出とは、このプロセスに容易に適用される。

【0114】実施例7

Saccharopolyspora erythraea ATCC202199を用いるアジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea ATCC202199を、1/2YPD寒天(0.25%デキストロース、0.5%Difco酵母抽出物、0.5%Difco Bactoペプトン、0.5%MOPS緩衝液、1.7%Difco Bacto寒天、7.0にpH調節、121℃、25分間オートクレーブ処理、冷却してから、注入)含有ベトリ皿上にプレートし(plate)、充分に増殖するまで28℃においてインキュベートした(5~8日間)。寒天プラグを、6mlの1/2YPDブ罗斯(0.25%デキストロース、0.5%Difco酵母抽出物、0.5%Difco Bactoペプトン、0.5%MOPS緩衝液、7.0にpH調節、121℃、20分間オートクレーブ処理)と、2個の5mm直径ガラスビーズとを含有する、金属キャップ付き1x6インチ ガラス管に、無菌6mm直径移送ピペットを用いて接種した。これらの管を29℃、225rpm、4度傾斜において48時間インキュベートした。次に、0.4mlを4mlのEry-P培地(5%デキストロース、3%Nutrisoy粉末、0.3%硫酸アンモニウム、0.5%塩化ナトリウム、0.6%炭酸カルシウム、7.0にpH調節、121℃において20分間オートクレーブ処理)を含有する金属キャップ付き1x6インチ ガラス管に移送して、29℃、225rpm、4度傾斜において3日間又は4日間インキュベートした。アジスロマイシン・アグリコン(Djokic, S. 等, J. Chem. Res. Synop. 5:152~153(1988))に従って調製を、発酵の24時間目に、これらの管(15mg/mlメタノールストック溶液)に、0.1mg/mlの最終濃度まで加えた。サンプルをインジケータ微生物としての *Micrococcus luteus* ATCC9341を用いて、並びに薄層クロマトグラフィー(TLC)によって分析した。アジスロマイシン(TLCによって分析)と同時移動し、*M. luteus* ATCC9341に対して生物活性である生

物変換生成物が産生した。したがって、この生成物はアジスロマイシンであった。

【0115】実施例8

クラリスロマイシンオキシムの製造

660mgのクラリスロマイシンオキシム(本明細書に援用されるEP0180415によって述べられた方法に従ってクラリスロマイシンから製造)をHF-ピリジン溶液(70-30, Aldrichから)中に溶解して、室温において40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの冷溶液中に注入した。所望の生成物をクロロホルムによって抽出し、クロロホルムを真空下で除去して、黄色を帯びた残渣を得た。構造をMSによって確認した。

APCI-MS- (M+H)⁺m/z測定値 448、
C₂₂H₄₂NO₈-448

【0116】実施例9

クラリスロマイシンオキシム・アグリコンの製造

実施例8によって製造したクラリスロマイシンオキシムの全量を50mlのエタノール:水(32:48)に溶解して;次に、炭酸水素ナトリウムの358mgを加え、溶液を85℃に一晩加熱した。溶媒を真空下で除去して、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルム中に溶解した。下層を除去し、クロロホルムを真空下で除去した。得られた物質をシリカカラム・クロマトグラフィーによって、アセトン:ヘキサン(20:80)を用いて精製し、169mgの生成物を得た。構造をMSによって確認した。

APCI-MS- (M+H)⁺m/z測定値 433、
C₂₂H₄₁O₈-433

【0117】実施例10

Saccharopolyspora erythraea ATCC202199を用いるクラリスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea ATCC202199を、1/2YPD寒天(0.25%デキストロース、0.5%Difco酵母抽出物、0.5%Difco Bactoペプトン、0.5%MOPS緩衝液、1.7%Difco Bacto寒天、7.0にpH調節、121℃、25分間オートクレーブ処理、冷却してから、注入)含有ペトリ皿上にプレートし、十分に増殖するまで28℃においてインキュベートした(5~8日間)。寒天プラグを、6mlの1/2YPDブロス(0.25%デキストロース、0.5%Difco酵母抽出物、0.5%Difco Bactoペプトン、0.5%MOPS緩衝液、7.0にpH調節、121℃、20分間オートクレーブ処理)と、2個の5mm直径ガラスビーズとを含有する、金属キャップ付き1x6インチガラス管に、無菌6mm直径移送ピペットを用いて接種した。これらの管を29℃、225rpm、4度傾斜において48時間インキュベ-

ートした。次に、0.4mlを4mlのEry-P培地(5%デキストロース、3%Nutrisoy粉末、0.3%硫酸アンモニウム、0.5%塩化ナトリウム、0.6%炭酸カルシウム、7.0にpH調節、121℃において20分間オートクレーブ処理)を含有する金属キャップ付き1x6インチガラス管に移送して、29℃、225rpm、4度傾斜において3日間又は4日間インキュベートした。発酵の24時間目に、6-メトキシエリスロノリドAをこれらの管(15mg/mlメタノールストック溶液)に0.1mg/mlの最終濃度まで加えた。サンプルをインジケータ微生物としての*Micrococcus luteus* ATCC9341を用いて、並びにTLCによって分析した。*M. luteus* ATCC9341に対して生物活性である生物変換生成物が産生した(TLC/Bioassay)。したがって、この生成物はクラリスロマイシンであった。

【0118】実施例11

Saccharopolyspora erythraea eryCIV変異株のブロック変異株の発生

文献(Salah-Bey, K. 等, Mol. Gen. Genet. 257:542~553(1998))で確立されたプロトコールに従って、eryCIV遺伝子に染色体突然変異を有する*S. erythraea*の菌株が得られる。この菌株に次に、UV光線によって又は既述された方法を用いる化学的手段によって突然変異を起こさせる。例えば、Hopwood, D. A. 等, Genetic Manipulations of *Streptomyces* A Laboratory Manual. 39~40(1985)を参照のこと。突然変異細胞を寒天上で適当なインジケータ微生物によってスクリーニングして、抗生物質活性を有さない菌株を選択する。このような菌株を寒天共合成実験(agar co-synthesis experiment)において試験して、アグリコン形成においてブロックされるが、まだグリコシル化することができる変異株を選択する。試験はSpagnoli, R. 等, J. Antibiot. 36(4):365~75(1983)によって述べられているプロトコールに従って行う。

【0119】実施例12

Saccharopolyspora erythraea eryBIII変異株のブロック変異株の発生

Gaisser, S. 等, Mol. Gen. Genet. 258:78~88(1998)で確立されたプロトコールに従って、eryBIII遺伝子に染色体突然変異を有する*S. erythraea*の菌株が得られる。この菌株に次に、UV光線によって又は既述された方法を用いる化学的手段によって突然変異を起こさせる。例えば、Hopwood, D. A. 等, Genet

ic Manipulations of Streptomyces A Laboratory Manual. 39~40 (1985) を参照のこと。突然変異細胞を寒天上で適当なインジケーター微生物によってスクリーニングして、抗生物質活性を有さない菌株を選択する。このような菌株を寒天共合成実験において試験して、アグリコン形成においてブロックされるが、まだグリコシル化することができる変異株を選択する。試験は Spagnoli, R. 等, J. Antibiot. 36 (4) : 365~75 (1983) によって述べられているプロトコールに従って行う。

【0120】実施例13

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) と eryBIII とを有する Saccharopolyspora erythraea 菌株のブロック変異株の発生

文献 (Salah-Bey, K. 等, Mol. Gen. Genet. 1998, 257: 542~553; Gaisser, S. 等, Mol. Gen. Genet. 1998, 258: 78~88) で確立されたプロトコールに従って、eryCIV 遺伝子と eryBIII 遺伝子の両方に染色体突然変異を有する *S. erythraea* の菌株が得られる。この菌株に次に、UV 光線によって又は既述された方法を用いる化学的手段によって突然変異を起こさせる。例えば、Hopwood, D. A. 等, Genetic Manipulations of Streptomyces A Laboratory Manual. 39~40 (1985) を参照のこと。突然変異細胞を寒天上で適当なインジケーター微生物によってスクリーニングして、抗生物質活性を有さない菌株を選択する。このような菌株を寒天共合成実験において試験して、アグリコン形成においてブロックされるが、まだグリコシル化することができる変異株を選択する。試験は Spagnoli, R. 等, J. Antibiot. 36 (4) : 365~75 (1983) によって述べられているプロトコールに従って行う。

【0121】実施例14

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株を用いる 5-O-ミカミノシル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株へのアジスロマイシン・アグリコンの供給は、5-O-ミカミノシル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0122】実施例15

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株を用いる 3"-デスマチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株へのアジスロマイシン・アグリコンの供給は、3"-デスマチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0123】実施例16

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株を用いる 3"-デスマチル-5-O-ミカミノシル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株へのアジスロマイシン・アグリコンの供給は、3"-デスマチル-5-O-ミカミノシル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0124】実施例17

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株を用いる 5-O-ミカミノシル-N-デスマチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株への N-デスマチル-アジスロマイシン・アグリコンの供給は、5-O-ミカミノシル-N-デスマチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0125】実施例18

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株を用いる 3"-デスマチル-N-デスマチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株への N-デスマチル-アジスロマイシン・アグリコンの供給は、3"-デスマチル-N-デスマチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0126】実施例19

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株を用いる 3"-デスマチル-5-O-ミカミノシル-N-デスマチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株への N-デスマチル-アジスロマイシン・アグリコンの供給は、3"-デスマチル-5-O-ミカミノシル-N-デスマチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0127】実施例20

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株を用いる5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株への6-デオキシ-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0128】実施例21

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株を用いる3"-デスメチル-6-デオキシ-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株への6-デオキシ-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、3"-デスメチル-6-デオキシ-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0129】実施例22

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株を用いる3"-デスメチル-5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株への6-デオキシ-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、3"-デスメチル-5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0130】実施例23

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株を用いる5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryCIV) のブロック変異株への6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0131】実施例24

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株を用いる3"-デスメチル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII) のブロック変異株への6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、3"-デスメチル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0132】実施例25

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株を用いる3"-デスメチル-5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryBIII/eryCIV) のブロック変異株への6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシン・アグリコン (実施例4) の供給は、3"-デスメチル-5-O-ミカミノシル-6-デオキシ-N-デスメチル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに容易に適用される。

【0133】実施例26

Saccharopolyspora erythraea (eryG) のブロック変異株の発生

文献で確立されたプロトコールに従って、eryG遺伝子に染色体突然変異を有する*S. erythraea*の菌株が得られる。Paulus, T. J. 等, *J. Bacteriol.* 172 (5) : 2541~2546 (1990) 参照。この菌株に次に、UV光線によって又は既述された方法を用いる化学的手段によって突然変異を起こさせる。Hopwood, D. A. 等, *Genetic Manipulations of Streptomyces A Laboratory Manual*. 39~40頁 (1985) 参照。突然変異細胞を寒天上で適当なインジケーター微生物によってスクリーニングして、抗生物質活性を有さない菌株を選択する。このような菌株をSpagnoliとCappalletti (*J. Antibiot.* 36: 365~375 (1982)) によって述べられたプロトコールに従って、寒天共合成実験において試験して、アグリコン形成においてブロックされるが、まだグリコシル化することができる変異株を選択する。

【0134】実施例27

3-O-ミカロシル-5-O-デソサミニル-アジスロマイシンの製造

Saccharopolyspora erythraea (eryG) のブロック変異株へのアジスロマイシン・アグリコンの供給は、3-O-ミカロシル-5-O-デソサミニル-アジスロマイシンを生成する。実施例1に述べたような発酵と抽出方法とは、このプロセスに

容易に適用される。

【手続補正書】

【提出日】平成12年2月18日(2000. 2. 18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

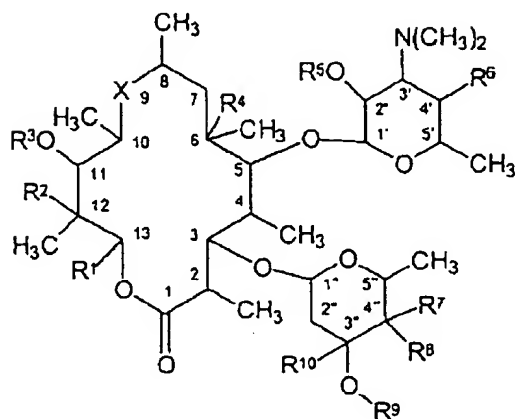
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1:

【化1】



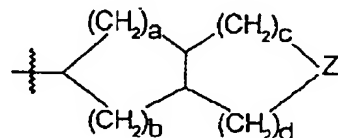
式1

で示される化合物と、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物、上記式中、

Xは $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、前記X基の各々の最初のダッシュは式1化合物のC-10炭素に結合し、各基の最後のダッシュは式1化合物のC-8炭素に結合し、 R^a はH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0-4の範囲の整数である]であり、 R^1 は直鎖若しくは α -分枝鎖 C_1-C_8 アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル若しくはアルキルチオアルキル基(これらの基のいずれも1個以上のヒドロキシル基によって置換されることができる)； C_3-C_8 シクロアルキル若しくは C_5-C_8 シクロアルケニル基(これらの基のいずれもメチル若しくは1個以上のヒドロキシ若しくは1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる)；又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環[これは飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4

アルキル基若しくはハロ原子若しくは式 SR^b の基によって置換されることができ、 R^b は C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、フェニル若しくは置換フェニル(この場合、置換基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ若しくはハロ原子又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環であり、3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環は飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる)である]であるか；又は R^1 はフェニル(これは C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチル及びシアノから選択された少なくとも1個の置換基によって置換されることができる)であるか、又は R^1 は式:

【化2】

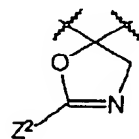


[式中、 Z^1 はO、S又は $-\text{CH}_2-$ であり、 a 、 b 、 c 及び d はそれぞれ独立的に0-2の範囲の整数であり、かつ $a+b+c+d$ は5以下である]で示される； R^2 はH又はOHであり； R^3 はH又は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^d$ であり、 R^e と R^d の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール) 又は $-(\text{CH}_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0-4の範囲の整数である]であり、前記 R^e 基と R^d 基の各々は、Hを除いて、1-3個のQ基によって置換されることができる、又は R^e 基と R^d 基とは一緒になって、4-7員飽和環若しくは5-10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^e と R^d とが結合しているNの他に、O、S及びNから選択された1若しくは2個のヘテロ原子を包含することができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を包含することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1-3個のQ基によって置換されることができる；又は R^2 と R^3 とは一緒にカーボネート環を形成する； R^4 はH、OH、O (C_1-C_{10} アルキル) であり； R^5 はH、 CH_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 又はヒドロキシ保護基であ

り、 R^e と R^f とはそれぞれ独立的にH又は C_1-C_6 アルキルであり； R^6 はH又はOHであり； R^7 はH又はOHであり； R^8 はH、OH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{20} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、シアノ、 $-CH_2S(O)_nR^s$ [n は0～2の範囲の整数である]、 $-CH_2OR^s$ 、 $-CH_2N(OR^h)R^s$ 、 $-CH_2NR^sR^i$ 、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{12}$ アリール)又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0～4の範囲の整数である]であり、前記 R^8 基は1～3個のQ基によって置換されることができる；各 R^s は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_qCR^s(1)R^s(2)(CH_2)_rNR^s(3)R^s(4)$ [q と r は、両方とも0ではないことを除いて、それぞれ独立的に0～3の範囲の整数である]、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)、又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0～4の範囲の整数である]であり、前記 R^s 基は、Hを除いて、1～3個のQ基によって置換されることができる； $R^s(1)$ 、 $R^s(2)$ 、 $R^s(3)$ 及び $R^s(4)$ の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、 m は0～4の範囲の整数であり、前記 $R^s(1)$ 、 $R^s(2)$ 、 $R^s(3)$ 及び $R^s(4)$ 基は、Hを除いて、1～3個のQ基によって置換されることができる；又は $R^s(1)$ と $R^s(3)$ とは一緒になって、 $-(CH_2)_p-$ を形成する、この場合、 p は、1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むう4-7員飽和環が形成されるように0～3の範囲の整数である；又は $R^s(3)$ と $R^s(4)$ とは一緒になって、4-10員単環若しくは多環の飽和環又は5-10員ヘテロアリール環を形成する、この場合、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 $R^s(3)$ と $R^s(4)$ とが結合している窒素の他に、O、S及びNから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1～3個のQ基によって置換されることができる； R^h はH又は C_1-C_6 アルキルであり； R^i はH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル又は C_2-C_{10} アルキニルであり、前記 R^i 基はハロ、OH及びO (C_1-C_6 アルキル) から独立的に選択される1～3個の置換基によって置換されることができる；及び R^9 が $-CH_2NR^sR^i$ である場合には、 R^s と R^i とは一緒になって、4-10員単環若しくは多環の飽和環又は5-10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^s と R^i とが結合している窒素の他に、O、S及びNから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含むことができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むことができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1～3個のQ基によって置換されることができる；又は R^7 と R^8 とは一

緒になって、以下に示すようなオキサゾリル環：

【化3】



【式中、 Z^2 は $-SR^s$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^s$ (R^s は上記で定義した通りであり、 n は0若しくは1である)、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、 m は0～4の範囲の整数であり、前記 Z^2 基は1～3個のQ基によって置換されることができる]を形成する；各Qはハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-OC(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)及び $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) [m は0～4の範囲の整数であり、前記アリールとヘテロアリール置換基はハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)Q^1$ 、 $-C(O)OQ^1$ 、 $-OC(O)OQ^1$ 、 $-NQ^2C(O)Q^3$ 、 $-C(O)NQ^2Q^3$ 、 $-NQ^2Q^3$ 、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択される1個若しくは2個の基によって置換されることができる]から独立的に選択される；各 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 はH、OH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m(C_6-C_{10}$ アリール)及び $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール) (m は0～4の範囲の整数である)から独立的に選択される； R^9 はH又は CH_3 であり； R^{10} はH又は CH_3 である。

【請求項2】 Xが $-CH_2N(R^a)-$ 、又は $-N(R^a)CH_2-$ [R^a は請求項1で定義した通りである]であり、 R^6 がHであり、 R^{10} が CH_3 であるときに、 R^9 は CH_3 ではない、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Xが $-C(O)-$ であり、 R^4 がOH又は OCH_3 であり、 R^6 がHであり、 R^{10} が CH_3 であるときに、 R^9 は CH_3 ではない、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Xが $-CH_2N(R^a)-$ 、又は $-N(R^a)CH_2-$ であり、 R^a は請求項1で定義した通りである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R^a がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチルチオエチル又は3-フリルである、

請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R^2 がOHである、請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R^3 がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R^4 がH、OH又は OCH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R^5 がH又は CH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 R^6 がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項12】 R^7 がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項13】 R^8 がH又はOHである、請求項1記載の化合物。

【請求項14】 R^9 がH又は CH_3 である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】 R^{10} がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項16】 R^2 がHであり、 R^7 がHであり、 R^8 がOHであり、 R^1 がメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、sec-ブチル、メチルチオエチル又は3-フリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項17】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ 又は $-CH_2SR^s$ であり、 R^s と R^i とが請求項1で定義した通りである、請求項1記載の化合物。

【請求項18】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ 又は $-CH_2SR^s$ であり、 R^i と R^s とがそれぞれH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、H以外の R^i 基と R^s 基がヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができ、請求項1記載の化合物。

【請求項19】 R^i がHであるか又は、 R^s も独立的に選択される下記群：メチル、エチル、アリル、n-ブチル、イソブチル、2-メトキシエチル、シクロペンチル、シクロブチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、n-プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-プロピニル、sec-ブチル、tert-ブチル及びn-ヘキシルから選択される、請求項18記載の化合物。

【請求項20】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NHR^s$ であり、 R^s が $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)であり、mが0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

【請求項21】 R^s がフェニル又はベンジルである、

請求項20記載の化合物。

【請求項22】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ であり、 R^i と R^s とが一緒になって、飽和環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項23】 R^i と R^s とが一緒になって、ピペリジン、トリメチレンイミノ、又はモルホリン環を形成する、請求項22記載の化合物。

【請求項24】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2NR^iR^s$ であり、 R^i と R^s とが一緒になって、1又は2個の C_1-C_6 アルキル基によって置換されることができ、ヘテロアリール環を形成する、請求項23記載の化合物。

【請求項25】 R^i と R^s とが一緒になって、ピロリジン、トリアゾリル又はイミダゾリル環を形成し、前記ヘテロアリール基が1又は2個のメチル基によって置換されることができ、請求項24記載の化合物。

【請求項26】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-CH_2SR^s$ であり、 R^s が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^s 基がヒドロキシ、ハロ及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができ、請求項1記載の化合物。

【請求項27】 R^s がメチル、エチル又は2-ヒドロキシエチルである、請求項26記載の化合物。

【請求項28】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル及び C_2-C_{10} アルキニルから選択され、前記 R^s 基がヒドロキシ、 $-C(O)Q^1$ 、 $-NQ^2Q^3$ [Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は請求項1で定義した通りである]、ハロ、シアノ、アジド、5-10員ヘテロアリール及び C_1-C_6 アルコキシから独立的に選択された1又は2個の置換基によって置換されることができ、請求項1記載の化合物。

【請求項29】 R^8 がメチル、アリル、ビニル、エチニル、1-メチル-2-プロペニル、3-メトキシ-1-プロペニル、3-ジメチルアミノ-1-プロペニル、2-ピリジルエチニル、1-プロペニル、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、3-ヒドロキシ-1-プロペニル、3-ヒドロキシプロピル、3-メトキシ-1-プロペニル、3-メトキシプロピル、1-プロペニル、n-ブチル、エチル、プロピル、2-ヒドロキシエチル、ホルミルメチル、6-シアノ-1-ペンチニル、3-ジメチルアミノ-1-プロペニル、又は3-ジメチルアミノプロピルである、請求項28記載の化合物。

【請求項30】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)であり、mが0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

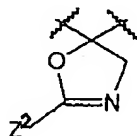
【請求項31】 R^8 が2-チエニル、2-ビリジル、1-メチル-2-イミダゾリル、2-フリル、又は1-メチル-2-ピロリルである、請求項30記載の化合物。

【請求項32】 R^4 がヒドロキシであり、 R^5 がHであり、 R^7 がヒドロキシであり、 R^8 が $-(CH_2)_m$ （5-10員アリール）であり、 m が0~4の範囲の整数である、請求項1記載の化合物。

【請求項33】 R^8 がフェニルである、請求項32記載の化合物。

【請求項34】 R^7 と R^8 とが一緒になって、下記に示すようなオキサゾリル環：

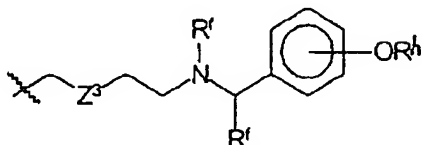
【化4】



【式中、 Z^2 は請求項1で定義した通りである】を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項35】 R^8 が式：

【化5】



【式中、 R^1 は請求項1で定義した通りであり、 Z^3 はO、S又は $-N(R^i)-$ （ R^i は請求項1で定義した通りである）であり、 $-OR^h$ 基（ R^h は請求項1で定義した通りである）はフェニル基の任意の利用可能な炭素に結合可能である】で示される、請求項1記載の化合物。

【請求項36】 X が $-N(H)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ （ n -ブチルアミノ）、 $-CH_2$ （プロピルアミノ）、 $-CH_2$ （メトキシエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ジメチルアミノ）、 $-CH_2$ （シクロプロピルアミノ）、 $-CH_2$ （アリルアミノ）、 $-CH_2$ （イミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-メトキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （メルカプト）、 $-CH_2$ （4-メチルイミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-プロピニルアミノ）、 $-CH_2$ （ジアリルアミノ）、 $-CH_2$ （1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-メチルイミダゾール-1-イル）、又は $-CH_2$

（1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）である、請求項1記載の化合物。

【請求項37】 X が $-N(CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ （ n -ブチルアミノ）、 $-CH_2$ （プロピルアミノ）、 $-CH_2$ （メトキシエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ジメチルアミノ）、 $-CH_2$ （シクロプロピルアミノ）、 $-CH_2$ （アリルアミノ）、 $-CH_2$ （イミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-メトキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （メルカプト）、 $-CH_2$ （4-メチルイミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-プロピニルアミノ）、 $-CH_2$ （ジアリルアミノ）、 $-CH_2$ （1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-メチルイミダゾール-1-イル）、又は $-CH_2$ （1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）である、請求項1記載の化合物。

【請求項38】 X が $-N(CH_2CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ （ n -ブチルアミノ）、 $-CH_2$ （プロピルアミノ）、 $-CH_2$ （メトキシエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ジメチルアミノ）、 $-CH_2$ （シクロプロピルアミノ）、 $-CH_2$ （アリルアミノ）、 $-CH_2$ （イミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-メトキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （メルカプト）、 $-CH_2$ （4-メチルイミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-プロピニルアミノ）、 $-CH_2$ （ジアリルアミノ）、 $-CH_2$ （1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2-メチルイミダゾール-1-イル）、又は $-CH_2$ （1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）である、請求項1記載の化合物。

【請求項39】 X が $-N(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ であり、 R^1 は $-CH_2CH_3$ であり、 R^2 がOHであり、 R^3 がHであり、 R^4 がOHであり、 R^5 がHであり、 R^6 がHであり、 R^7 がOHであり、 R^8 がHであり、 R^{10} がHであり、 R^8 がH、 $-CH_2$ （ n -ブチルアミノ）、 $-CH_2$ （プロピルアミノ）、 $-CH_2$ （メトキシエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ジメチルアミノ）、 $-CH_2$ （シクロプロピルアミノ）、 $-CH_2$ （アリルアミノ）、 $-CH_2$ （イミダゾール-1-イル）、 $-CH_2$ （2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （ビス（2-メトキシエチル）アミノ）、 $-CH_2$ （メルカプト）、 $-CH_2$

H₂ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、-CH₂ (2-プロピルアミノ)、-CH₂ (ジアリルアミノ)、-CH₂ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、-CH₂ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は-CH₂ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項40】 Xが-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)CH₂-であり、R¹は-CH₂CH₃であり、R²がOHであり、R³がHであり、R⁴がOHであり、R⁵がHであり、R⁶がHであり、R⁷がOHであり、R⁸がHであり、R¹⁰がHであり、R⁹がH、-CH₂ (n-ブチルアミノ)、-CH₂ (プロピルアミノ)、-CH₂ (メトキシエチルアミノ)、-CH₂ (ジメチルアミノ)、-CH₂ (シクロプロピルアミノ)、-CH₂ (アリルアミノ)、-CH₂ (イミダゾール-1-イル)、-CH₂ (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)、-CH₂ (ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)、-CH₂ (ビス(2-メトキシエチル)アミノ)、-CH₂ (メルカプト)、-CH₂ (4-メチルイミダゾール-1-イル)、-CH₂ (2-プロピルアミノ)、-CH₂ (ジアリルアミノ)、-CH₂ (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、-CH₂ (2-メチルイミダゾール-1-イル)、又は-CH₂ (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)である、請求項1記載の化合物。

【請求項41】 請求項1, 2, 3又は4に記載の化合物の治療有効量と、製薬的に受容されるキャリアーとを含む薬剤組成物。

【請求項42】 ヒトを除く哺乳動物、魚類又は鳥類における細菌又は原生動物感染症の治療、緩和又は予防方法であって、請求項1, 2, 3又は4に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項43】 ヒトを除く哺乳動物、魚類又は鳥類における癌の治療、緩和又は予防方法であって、請求項1, 2, 3又は4に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む前記方法。

【請求項44】 少なくとも1つの糖を有するアザリド化合物の製造方法であって、少なくとも1つの糖を有するアザリドの形成に適した条件下で、アザリド・アグリコンを生物学的培養物と接触させる工程と、該生物学的培養物から、少なくとも1つの糖を有するアザリドを単離する工程とを含む前記方法。

【請求項45】 少なくとも1つの糖がオレアンドロース又はオレアンドロース誘導体である、請求項44記載の方法。

【請求項46】 少なくとも1つの糖がクラジノース又はクラジノース誘導体である、請求項44記載の方法。

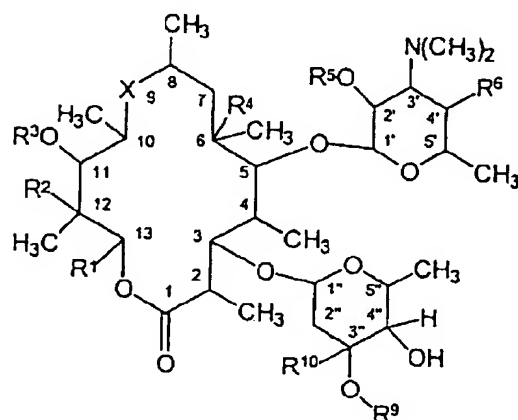
【請求項47】 少なくとも1つの糖がミカミノース又はミカミノース誘導体である、請求項44記載の方法。

【請求項48】 少なくとも1つの糖がデソサミン又はデソサミン誘導体である、請求項44記載の方法。

【請求項49】 生物学的培養物を、*Streptomyces antibioticus* ATCC202189, *Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199、又は少なくとも1つのeryCIV若しくはeryBIII突然変異、若しくは少なくとも1つのeryCIV突然変異と少なくとも1つのeryBIII突然変異との混合物を含む*Saccharopolyspora erythraea*菌株のプロック変異株の生物学的培養物であるように選択する工程をさらに含む、請求項44記載の方法。

【請求項50】 式2：

【化6】



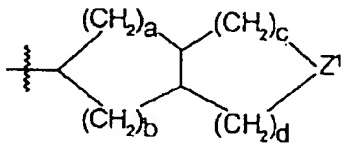
式2

(式中、

Xは-CH₂N(R^a)-、-N(R^a)CH₂-、又は-C(O)-であり、前記X基の各々の最初のダッシュは式1化合物のC-10炭素に結合し、各基の最後のダッシュは式1化合物のC-8炭素に結合し、R^aはH、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、-(CH₂)_m (C₆-C₁₀アリール) 又は-(CH₂)_m (5-10員ヘテロアリール) [mは0~4の範囲の整数である]であり、; R¹は直鎖若しくはα-分枝鎖C₁-C₈アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル若しくはアルキルチオアルキル基(これらの基のいずれも1個以上のヒドロキシル基によって置換されることができる); C₃-C₈シクロアルキル若しくはC₅-C₈シクロアルケニル基(これらの基のいずれもメチル若しくは1個以上のヒドロキシ若しくは1個以上のC₁-C₄アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる); 又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環[これは飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上のC₁-C₄アルキル基若しくはハロ原子若しくは式SR^bの基によって置換されることができ、R^bはC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₈シ

クロアルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、フェニル若しくは置換フェニル(この場合、置換基は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ若しくはハロ原子又は3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環であり、3-6員酸素若しくは硫黄含有複素環は飽和又は完全に若しくは部分的に不飽和であることができ、かつ1個以上の C_1-C_4 アルキル基若しくはハロ原子によって置換されることができる)であるか; 又は R^1 はフェニル(これは C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリフルオロメチル及びシアノから選択された少なくとも1個の置換基によって置換されることができる)であるか、又は R^1 は式:

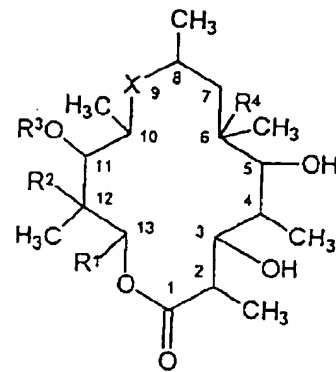
【化7】



【式中、 Z^1 はO、S又は $-CH_2-$ であり、a、b、c及びdはそれぞれ独立的に0~2の範囲の整数であり、かつ $a+b+c+d$ は5以下である】で示される; R^2 はH又はOHであり; R^3 は $-C(O)NR^eR^d$ であり、 R^e と R^d の各々は独立的にH、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 $-(CH_2)_m$ (C_6-C_{10} アリール)又は $-(CH_2)_m$ (5-10員ヘテロアリール)【mは0~4の範囲の整数である】であり、前記 R^e 基と R^d 基の各々は、Hを除いて、1~3個のQ基によって置換されることができる、又は R^e 基と R^d 基とは一緒になって、4-7員飽和環若しくは5-10員ヘテロアリール環を形成することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは、 R^e と R^d とが結合しているNの他に、O、S及びNから選択された1若しくは2個のヘテロ原子を包含することができ、前記飽和環は1若しくは2個の炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を包含することができ、前記飽和環とヘテロアリール環とは1~3個のQ基によって置換されることができる; 又は R^2 と R^3 とは一緒にカーボネート環を形成する; R^4 はH、OH、O(C_1-C_{10} アルキル)であり; R^5 はH、 CH_3 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 又はヒドロキシ保護基であり、 R^e と R^f とはそれぞれ独立的にH又は C_1-C_6 アルキルであり; R^6 はH又はOHであり; R^9 はH又は CH_3 であり; R^{10} はH又は CH_3 である】で示される化合物、その製薬的に受容される塩及び溶媒和物の製造方法であって、

式3:

【化8】



式3

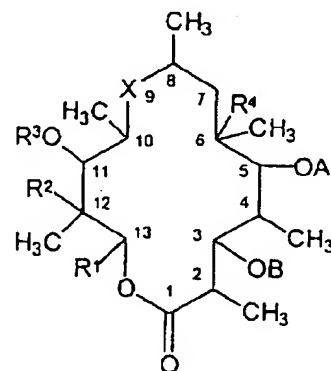
【式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記で定義した通りである】で示される化合物を式2化合物を形成するために適した条件下で生物学的培養物と接触させることを含む前記方法。

【請求項51】 Xが $-CH_2N(R^a)-$ 又は $-N(R^a)CH_2-$ であり、 R^a は請求項50で定義した通りである、請求項50記載の方法。

【請求項52】 生物学的培養物を、*Streptomyces antibioticus* ATCC202189、*Saccharopolyspora erythraea* ATCC202199、又は少なくとも1つのeryCIV若しくはeryBIII突然変異、若しくは少なくとも1つのeryCIV突然変異と少なくとも1つのeryBIII突然変異との混合物を含む*Saccharopolyspora erythraea*菌株のブロック変異株の生物学的培養物であるように選択する工程をさらに含む、請求項50記載の方法。

【請求項53】 式4:

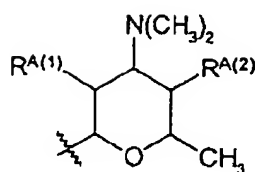
【化9】



式4

【式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は請求項50で定義した通りであり; Aは式:

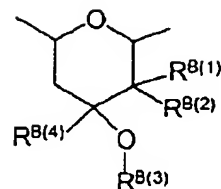
【化10】



(式中、 $R^{A(1)}$ と $R^{A(2)}$ は独立的にH、OH、 C_1-C_6 アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、カルバメート、又はこれらの誘導体である)で示され; Bは糖である]で示される化合物から式3化合物を製造することをさらに含む、請求項50記載の方法。

【請求項54】 Bが式:

【化11】



[式中、 $R^{B(1)}$ と $R^{B(2)}$ の各々は独立的にH、OH、 C_1-C_6 アルキル、アルデヒド、ケトン、エステル、カルボン酸、アミン、又はこれらの誘導体であり、 $R^{B(3)}$ と $R^{B(4)}$ の各々は独立的にH又は CH_3 である]で示される糖である、請求項53記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テコード(参考)

A 6 1 P 31/04

1 7 1

A 6 1 P 31/04

1 7 1

35/00

35/00

C 1 2 N 1/20

C 1 2 N 1/20

A

C 1 2 P 19/60

C 1 2 P 19/60

//(C 1 2 N 1/20

C 1 2 R 1:465)

(72)発明者 ハミッシュ・アラスティアー・アーヴィン・マッカーサー
アメリカ合衆国コネチカット州06335, ゲールズ・フェリー, フェズント・ラン・ド
ライブ 19

(72)発明者 ジョン・フィリップ・ダーラム
アメリカ合衆国コネチカット州06335, ゲールズ・フェリー, フェズント・ラン・ド
ライブ 43